

**2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-Glucose Positronen-Emissions-  
Tomographie/Computertomographie**

-

**Nuklearmedizinische Bildgebungsmethode zur Darstellung des  
Primärtumors, zum Staging und zur Therapiekontrolle von  
malignen Tumoren bei kaninen Patienten**

von Stefanie Maria Franziska Seiler

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der  
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

München

**2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-Glucose Positronen-Emissions-  
Tomographie/Computertomographie**

-

**Nuklearmedizinische Bildgebungsmethode zur Darstellung  
des Primärtumors, zum Staging und zur Therapiekontrolle  
von malignen Tumoren bei kaninen Patienten**

von Stefanie Maria Franziska Seiler

aus München

München 2016

**Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen  
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere**

**Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger**

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

**Korreferent:** Univ.-Prof. Dr. Hartmut Gerhards

**Tag der Promotion: 06. Februar 2016**

Meiner Familie  
und  
meiner lieben Isis

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>II. LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
2.1. Grundlagen und Prinzipien der molekularen Bildgebung.....	3
2.1.1. Radioaktivität .....	3
2.1.1.1. Der $\alpha$ -Zerfall.....	4
2.1.1.2. Der $\beta^-$ -Zerfall.....	4
2.1.1.3. Der $\beta^+$ -Zerfall .....	5
2.1.2. Technische Grundlagen der PET.....	5
2.1.3. Die Entwicklungsgeschichte der PET zur PET/CT.....	6
2.1.4. Tracer in der Nuklearmedizin .....	7
2.1.4.1. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorodeoxyglucose.....	7
2.1.4.2. Weitere Tracer.....	8
2.1.5. Bildanalyse und Auswertungsmethode .....	9
2.2. Anwendungsgebiete der PET und PET/CT.....	11
2.2.1. Anwendungsgebiete der PET und PET/CT in der Veterinärmedizin .....	11
2.2.1.1. Bei Heimtieren .....	12
2.2.1.2. Bei Hunden und Katzen .....	12
2.2.1.3. Bei anderen Tierarten .....	14
2.3. Bedeutung der komparativen Medizin .....	14
<b>III. PUBLIKATION.....</b>	<b>17</b>
<b>IV. DISKUSSION.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Material und Methoden.....</b>	<b>33</b>
4.1.1. Patientenpopulation.....	33
4.1.2. Voruntersuchung .....	34
4.1.3. Durchführung .....	35
4.1.3.1. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Injektion.....	35
4.1.3.2. Anästhesie .....	36
4.1.3.3. Katheterisierung .....	37
4.1.3.4. Probenentnahme .....	38
4.1.3.5. Auswertung .....	38
<b>4.2. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>

---

4.2.1.	Histiozytäres Sarkom .....	40
4.2.2.	Mammatumor .....	41
4.2.3.	Lymphom .....	41
4.2.4.	Primärer Lungentumor .....	43
4.2.5.	Sertolizelltumor .....	44
4.2.6.	GIST .....	46
<b>4.3.</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>46</b>
<b>V. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>		<b>48</b>
<b>VI. SUMMARY .....</b>		<b>49</b>
<b>VII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>		<b>50</b>
<b>VIII. ANHANG .....</b>		<b>66</b>
<b>IX. DANKSAGUNG .....</b>		<b>74</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ASA	American Society of Anesthesiologists
Bq	Bequerel
BSA	body surface area
BW	Body weight
Ca.	Circa
CCNU	Chloroethyl-Cyclohexyl-Nitrosoharnstoffe
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<sup>18</sup> F	Fluorisotop
[ <sup>18</sup> F]FDG	2`-deoxy-2`-[ <sup>18</sup> F]Fluoro-D-Glukose
[ <sup>18</sup> F]FLT	3`-deoxy-3`-[ <sup>18</sup> F]Fluorothymidin
FNA	Feinnadelaspiration
g	Gramm
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
IRA	Increased radiopharmaceutical activity
i.v.	intravenös
keV	Kiloelektronen Volt
kg	Kilogramm
LBM	Lean body mass
LMU	Ludwig Maximilian Universität
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
LOR	Line of response
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MBq	Megabequerel
MeV	Millielektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/ Computertomographie
PET/MRT	Positronenemissionstomographie/ Magnetresonanztherapie
ROI	Region of interest
sog.	sogenannt
SUV	standardized uptake value
TK 1	Thymidinkinase 1
u.U.	unter Umständen
z.B.	Zum Beispiel



## **I. EINLEITUNG**

Die Kleintieronkologie gewinnt in der Tiermedizin zunehmend an Bedeutung, was unter anderem daran liegt, dass die Prävalenz bei Tumorerkrankungen in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen hat. Maligne Tumoren zählen mittlerweile zu den häufigsten Todesursachen bei domestizierten Hunden und Katzen mit einem Anteil von ca. 27% (BRONSON, 1982; BONNETT et al., 2005; ADAMS et al., 2010; WITHROW et al., 2013).

Diese Zahlen verdeutlichen, wie wichtig es ist, sowohl Diagnostik als auch Therapieoptionen bei Tumorerkrankungen nicht nur in der Humanmedizin, sondern auch in der Veterinärmedizin stetig zu optimieren.

Ein bei vielen onkologischen Erkrankungen sehr genaues diagnostisches Verfahren ist die Positronenemissionstomographie (PET). Diese wird heutzutage in der Humanmedizin fast nur noch als Kombination mit der Computertomographie (CT) in Form der PET/CT durchgeführt. Die PET/CT ist in der Humanmedizin ein weltweit verbreitetes nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren und verwendet radioaktiv markierte Substanzen (sogenannte „Tracer“), die es erlauben biologische und physiologische Prozesse nichtinvasiv bildgebend darzustellen, wie beispielsweise den Zuckerstoffwechsel von Tumoren. Sie wird in verschiedenen Bereichen der Medizin eingesetzt, insbesondere aber hat sie sich in der Onkologie durchgesetzt. Hier wird sie routinemäßig als nicht-invasive Methode zur Diagnostik, zum Staging und zur Therapiekontrolle vieler Tumorerkrankungen eingesetzt (WEBER et al., 1999; BEYER et al., 2000; CHARRON et al., 2000; BOMANJI et al., 2001; FLECHTER et al., 2008).

Auch in der Veterinärmedizin gewinnt die PET-Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Es existieren bereits einige Studien, die die Effektivität der PET/CT bei verschiedenen Tierarten beschreiben (LEBLANC et al., 2009; HANSEN et al., 2011; LEBLANC and PEREMANS, 2014). Eine Etablierung dieser Methode im klinischen Alltag hat sich allerdings aufgrund des hohen Kosten- und Materialaufkommens sowie mangelnder Nachfrage noch nicht durchsetzen können (LEBLANC and PEREMANS, 2014).

Ziel dieser Arbeit war es, den Nutzen einer PET/CT bei kaninen Patienten und unterschiedlichen Tumoren sowie deren Einfluss auf die Prognose und weitere

---

Therapieplanung darzustellen. Ein weiterer Aspekt dieser Studie war es, die Möglichkeit der Verwendung des Hundes als Tier-Modell zu untersuchen und damit für nachfolgende Studien im Bereich der komparativen Onkologie weiter zu etablieren (VAIL et al., 2000; HANSEN et al., 2004; KHANNA et al., 2006).

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 2.1. Grundlagen und Prinzipien der molekularen Bildgebung

Georg Karl von Hevesy bezeichnet man als den Vater der molekularen Bildgebung. Im Jahre 1923 entwickelte er den ersten radioaktiv markierten Tracer und legte damit den Grundstein der molekularen Bildgebung, auf der die Nuklearmedizin basiert (HEVESY, 1923). Diese beruht auf der nicht invasiven Darstellung radioaktiv markierter Substanzen, die nach dem Einbringen in den Organismus an physiologischen Stoffwechselprozessen teilnehmen. Die Verteilung der eingebrachten Substanz kann aufgrund des radioaktiven Zerfalls und der dadurch austretenden Gammastrahlung bestimmt werden. Somit können biologische Prozesse in vivo auf molekularer und zellulärer Ebene dargestellt, charakterisiert und beurteilt werden (VALK, 2003; KUWERT et al., 2008; MOHNIKE et al., 2011; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

#### 2.1.1. Radioaktivität

Ein Atom besteht aus einer Atomhülle und einem Atomkern. Die Hülle enthält negativ geladene Elektronen, wohingegen der Atomkern Nukleonen enthält, einerseits positiv geladene Protonen sowie neutrale Neutronen. Ein stabiles und damit elektrisch neutrales Atom enthält eine gleiche Anzahl an Elektronen in der Hülle und Protonen im Kern. Ein Atom bzw. sein Kern verhält sich instabil und damit radioaktiv, sobald er eine ungleiche Anzahl, zumindest bei größeren Abweichungen, an Neutronen und Protonen enthält.

Ein derartig instabiles Atom wird als Radionuklid oder auch radioaktives Nuklid bezeichnet. Der instabile Kern ist bestrebt, einen stabileren Zustand zu erreichen und zerfällt dabei auf drei verschiedene Arten. Dabei wird entweder kinetische Energie in Form von geladenen Teilchen (Alpha- und Betastrahlung) oder elektromagnetische Strahlungsenergie (Gammastrahlung) freigesetzt.

Da zum Zeitpunkt der Entdeckung noch nicht bekannt war, um welche Vorgänge es sich dabei handelt, wurden die drei Strahlenarten in der Reihenfolge zunehmenden Durchdringungsvermögens mit den ersten drei Buchstaben des griechischen Alphabets benannt. Demnach haben Gammastrahlen die höchste

Eindringtiefe. Bei allen drei Strahlenarten handelt es sich um ionisierende Strahlung. Ihnen allen gemein ist es, ein Elektron aus seiner Atomhülle zu schlagen und damit das Atom zu ionisieren, wodurch die chemische Eigenschaft eines Atoms oder Moleküls verändert werden kann (VALK, 2003; KUWERT et al., 2008; MOHNIKE et al., 2011; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

#### 2.1.1.1. Der $\alpha$ -Zerfall

Beim  $\alpha$ -Zerfall werden vom Atomkern zwei Protonen und zwei Neutronen emittiert, was ebenso als zweifach ionisiertes Helium-Atom bezeichnet wird. Die dabei entstehende Energie wird als Alphastrahlung oder auch Ionenstrahlung bezeichnet und kann von zwei bis zehn MeV reichen.

Chemische Elemente, die Alphastrahler emittieren, sind Uran (Primärenergieträger in Kernkraftwerken und Kernwaffen) und Thorium, sowie deren natürliche Zerfallsprodukte Radium und Radon.

Aufgrund seiner geringen Eindringtiefe in Masse, spielt der  $\alpha$ -Zerfall und die dabei entstehende Alphastrahlung in der Diagnostik, und damit in dieser Arbeit, nur eine untergeordnete Bedeutung (VALK, 2003; KUWERT et al., 2008; MOHNIKE et al., 2011; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

#### 2.1.1.2. Der $\beta^-$ -Zerfall

Enthält ein Atomkern einen Neutronenüberschuss, wandelt sich das Neutron in ein Proton, ein Elektron und ein Antineutrino um. Neutrinos sind elektrisch neutrale Elementarteilchen mit sehr geringer Masse und werden aufgrund ihrer neutralen Ladung nicht weiter berücksichtigt. Das negativ geladene Elektron verlässt den Kern und damit Energie in Form von Betastrahlung (VALK, 2003; KUWERT et al., 2008; MOHNIKE et al., 2011; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

In der Humanmedizin ist heutzutage das am häufigsten angewandte Nuklid mit einem  $\beta^-$ -Zerfall das I-131, welches in der Radionuklidtherapie verwendet wird, insbesondere als Radiojodtherapie bei der Behandlung von gut- und bösartigen Schilddrüsenerkrankungen (O'NEILL, 2010; PASCHKE, 2015).

### 2.1.1.3. Der $\beta^+$ -Zerfall

Bei dieser dritten Art des radioaktiven Zerfalls liegt, anders als beim  $\beta^-$ -Zerfall, im Atomkern ein Protonenüberschuss vor und es wird ein Proton in ein Neutron, Positron und Neutrino umgewandelt. Da hingegen spielen die Positronen nun bei der PET die entscheidende Rolle. Sie werden in die Umgebung entsendet und sobald sie auf ein Elektron stoßen, vereinigen sie sich zu einem sogenannten Positronium. Aufgrund der entgegengesetzten Ladung von Positron und Elektron, können beide Teilchen nebeneinander nicht bestehen. Es kommt zur sog. Vernichtungs- oder auch Annihilationsstrahlung, wobei zwei Gammaquanten mit einer Energie von jeweils 511 keV in einem Winkel von  $180^\circ$  zueinander emittiert werden. Positron und Elektron werden bei diesem Vorgang vernichtet. Diesen Prozess bezeichnet man als Annihilation. Die erzeugten Gammaquanten bilden die Gammastrahlung. Ihre Energie wird mithilfe von speziellen Detektoren in der PET registriert und stellen somit die Grundlage der Bilderzeugung dar (VALK, 2003; TOWNSEND, 2004; BYBEL et al., 2006; KUWERT et al., 2008; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

### 2.1.2. Technische Grundlagen der PET

Wie bereits in Punkt 2.1.1.3. erwähnt, wird die durch den radioaktiven Zerfall erzeugte Energie in Form von Gammastrahlung mithilfe spezieller Detektoren in der PET wahrgenommen und aufgefangen. Dabei werden spezielle Szintillationsdetektoren verwendet, indem die Energie der auftreffenden Gammaquanten detektiert und in Form von Elektronen in einen elektrischen Impuls umgewandelt wird. Diese speziellen Szintillationsdetektoren enthalten anorganische, optisch klare Kristalle, am häufigsten wird das Lutetiumoxyorthosilicat (LSO) als Material verwendet. Sie sind ringförmig in der PET angeordnet und bewegen sich nicht. Somit können sie die koinzidenten Gammaquanten, die gegenläufig zueinander emittiert werden, registrieren.

Im Idealfall werden dabei nur die wahrhaft stattgefundenen Annihilationen, die „echten“ Koinzidenzen, auf der sog. „line of response (LOR)“ gezählt. Diese Linie befindet sich direkt zwischen den beiden Detektoren, in deren Mitte die Annihilation stattgefunden hat und zwei Gammaquanten unter  $180^\circ$  Grad zueinander entsendet hat. Streustrahlung oder auch Zufallsereignisse, sog. „falsche“

Koinzidenzen führen allerdings immer wieder zu Abweichungen der Zählereignisse und erschweren damit die Ortszuteilung bei der Auswertung. (TOWNSEND, 2004; KAPOOR et al., 2004; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

Die zweite Einheit, aus der sich die PET zusammensetzt, in Kombination mit dem Szintillationskristall, ist eine Analysatorschaltung. Darin werden die elektrischen Impulse, die durch den Szintillationskristall erzeugt wurden, zur digitalen Weiterverarbeitung in einem Rechner umgewandelt. Zusätzlich existieren noch Photomultiplier, Elektronenröhren mit Kathode und Anode, die dazu dienen, die optischen Impulse zu verstärken und zu vervielfachen, um sie daraufhin in ein elektrisches Signal umwandeln zu können (VALK, 2003; KRAUSE, 2007; KUWERT et al., 2008; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

### **2.1.3. Die Entwicklungsgeschichte der PET zur PET/CT**

Die ersten Schritte zur PET liegen bereits mehrere Jahrzehnte zurück, wie bereits in Punkt II.2.1. mit Georg K. von Hevesy als „Vater der Nuklearmedizin“ im Jahre 1923 erwähnt wurde. Seitdem wurden im Bereich der Nuklearmedizin zahlreiche wichtige Entdeckungen gemacht, die zum heutigen Wissenstand in Diagnostik und Therapie essentiell beigetragen haben.

In den Jahren darauf kam es zu einem rasanten Aufstieg bis schließlich 1970 der erste Prototyp eines Positronenscanners beschrieben wurde. Bereits im Jahre 1975 konnten erste klinische Erfahrungen mit der PET von Michel Per-Togossian und Michael Phelps an der Washington University gesammelt werden (BURNHAM, 1970; TER-POGOSSIAN et al., 1975; PHELBS et al., 1975; NUTT, 2002; SCHICHA and SCHOBER, 2013).

Der nächste Schritt in der modernen Bildgebung war die Weiterentwicklung zu einem kombinierten Gerät aus PET und CT. Im Jahre 1998 wurde der erste Prototyp einer PET/CT entwickelt und getestet (BEYER et al. 2000; CHARRON et al., 2000; KLUETZ et al., 2000; KLUETZ, 2000). Bereits wenige Jahre darauf, im Jahre 2001, wurde die erste kommerzielle PET/CT im klinischen Alltag in Betrieb genommen. Beide Systeme sind dabei innerhalb eines Gerätes unmittelbar axial hintereinander lokalisiert. Mithilfe eines Bildbearbeitungsprogrammes werden die Bilder beider Systeme im Anschluss fusioniert. Dadurch wird es möglich, die detailreiche anatomische Darstellung eines CTs mit der

Stoffwechselwechsellinformation aus der PET zu kombinieren und so die klinische Aussagekraft deutlich zu verbessern (SCHICHA and SCHOBER, 2013).

#### 2.1.4. Tracer in der Nuklearmedizin

Wie bereits beschrieben, basiert die molekulare Bildgebung auf der Verwendung radioaktiv markierter Substanzen. Das Prinzip beruht auf der Verwendung von Molekülen, die im Rahmen von physiologischen Stoffwechselprozessen an einen spezifischen Rezeptor oder Enzym binden oder von diesem metabolisiert werden. Diese spezifischen Moleküle sind mit einem radioaktiven Isotop markiert, wodurch die Verteilung mittels entsprechender Bildgebung dargestellt werden kann.

Es existieren zahlreiche Isotope, welche zur nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie genutzt werden. Der weltweit am häufigsten verwendete Tracer ist [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-D-Glucose mit dem radioaktiven Fluorisotop  $^{18}\text{F}$ , welches im folgenden Text noch näher beschrieben wird.

Die Herstellung derartiger Tracer erfolgt mithilfe eines Zyklotrons, welches erstmal im Jahre 1932 von Ernest O. Lawrence und M. Stanley Livingston entwickelt wurde. Dabei handelt es sich um einen Kreisbeschleuniger, der geladene Teilchen mithilfe eines Magnetfeldes auf ein gewisses Energieniveau beschleunigt und damit zur Herstellung zur Radiosynthese des Radiopharmakons [ $^{18}\text{F}$ ]FDG beiträgt (CHERRY et al., 2012).

##### 2.1.4.1. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluordeoxyglucose

Bei diesem Tracer handelt es sich um ein D-Glukosederivat, die 2-deoxy-2- [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-D-Glucose ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG). Die Besonderheit an diesem Glukose-Analogon ist das radioaktiv markierte Fluor-Atom an der Position C-2 des Glukosemoleküls anstatt einer Hydroxylgruppe. Die Herstellung und Weiterentwicklung der 2-Deoxyglukose war Voraussetzung für die folgenden Schritte bis zur Entwicklung des [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (CRAMER et al., 1952). Sowohl die Glukose als auch 2-Deoxyglukose werden durch dasselbe Transport-Molekül aktiv in die Zelle befördert (BACHELARD et al., 1971; BACHELARD et al., 1972). Des Weiteren kann der erste Schritt der Glykolyse, die Phosphorylierung zu Deoxyglukose-6-Phosphat durch das Enzym Hexokinase intrazellulär stattfinden

(CRANE and SOLS., 1954, SOLS and CRANE., 1954). Jedoch wird der darauffolgende Schritt der Glykolyse, die Transferierung von Glukose-6-Phosphat in Fruktose-6-Phosphat durch das Enzym Phosphohexoisomerase, durch die fehlende Hydroxylgruppe am Carbon-Atom blockiert (CRANE and SOLS, 1954; SOLS and CRANE, 1954; WOODWARD and HUDSON, 1954; WICK et al., 1957), wodurch es zu einer intrazellulären Anreicherung dieses Moleküls kommt. So war es möglich, die Rate des Glukosebedarfs und damit des intrazellulären Energiemetabolismus auf molekularer Ebene zu bestimmen. (SOKOLOFF et al., 1977). 2-deoxy-2-fluoro-D-Glukose zeigte dieselben Eigenschaften wie die 2-Deoxy-Glukose und eignete sich also ebenfalls zur Messung des Glukosestoffwechsels (BESSELL et al. 1972; BESELL AND THOMAS, 1973). Das radioaktive Isotop  $^{18}\text{F}$  war wegen seiner Halbwertszeit von 110 Minuten aus damaligen logistischen Gründen das Nuklid der Wahl. Nachdem [ $^{18}\text{F}$ ]FDG bereits im Tier, Maus und Hund, zur Messung von regionalem Myokard-Glukosemetabolismus angewendet wurde (GALLAGHER et al., 1977), fand im Jahre 1979 an der Universität von Philadelphia die erste praktische Anwendung von [ $^{18}\text{F}$ ]FDG im Menschen statt (REIVICH et al., 1979).

Seitdem hat sich [ $^{18}\text{F}$ ]FDG zum wichtigsten Tracer etabliert unabhängig von der Spezies (LEBLANC and DANIEL. 2007) und wird bis heute in unterschiedlichen Bereichen der Medizin am häufigsten gebraucht (FOWLER et al., 2002; WADSAK and MITTERHAUSER, 2010). Nachteil dieses Tracers ist seine relativ geringe Spezifität im Hinblick auf die Differenzierung maligner und benignen Veränderungen, da er unabhängig von der Ursache jeden erhöhten Glukoseverbrauch z.B. auch bei Entzündungen mit einer vermehrten Anreicherung im Zytoplasma anzeigt (SHREVE et al., 1999, COOK et al., 2004).

#### 2.1.4.2. Weitere Tracer

Abgesehen von dem radioaktiven Fluorisotop  $^{18}\text{F}$  werden noch weitere zahlreiche Tracer in der Nuklearmedizin bereits verwendet oder befinden sich noch in der präklinischen Phase. Ziel der Nuklearmedizin ist es einerseits, mithilfe von möglichst spezifischen und selektiven Radiopharmaka molekularpathologische Prozesse *in vivo* zu detektieren und zu charakterisieren. Andererseits sollen Radiopharmaka, die gezielt an biologischen Prozessen teilnehmen, auch vermehrt



therapeutisch und nicht nur diagnostisch eingesetzt werden (ADAMS and WEINER; 2005).

Derzeitige Interessengebiete für Diagnostik und Therapie liegen bei der Darstellung von Proliferation, Apoptose, Angiogenese, Metastasierung, Rezeptorexpression und Hypoxie mithilfe von hochselektiven und hochspezifischen Tracern.

3'-Deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]Fluorothymidin ([<sup>18</sup>F]FLT) ist der bekannteste Proliferationsmarker, der derzeit in der PET-Bildgebung verwendet wird (SHIELDS et al., 1998; WADSAK et al., 2010). Es handelt sich dabei um ein mit <sup>18</sup>F radioaktiv markiertes Pyrimidin-Nukleosid, das bereits im Jahre 1969 mit dem Isotop <sup>11</sup>C erstmal als selektiver Inhibitor der DNA-Synthese beschrieben wurde (LANGEN et al., 1969). [<sup>18</sup>F]FLT gelangt sowohl durch passive Diffusion (GRIERSON and SHIELDS., 1997) als auch durch aktiven Transport über spezifische Transporter in die Zelle (KONG et al., 1992; WILSON et al., 1991) und wird dort durch die Thymidinkinase 1 zu [<sup>18</sup>F]FLT-Monophosphat phosphoryliert. Aufgrund der fehlenden Hydroxylgruppe an der Position C-3 kommt es zu keinem Einbau in die DNA, wodurch das [<sup>18</sup>F]FLT in der Zelle „gefangen“ ist. TK 1 ist ein Zellzyklus regulierendes Enzym, welches insbesondere in der späten G- und S-Phase des Zellzyklus vermehrt exprimiert wird, dagegen in ruhenden Zellen so gut wie nicht vorhanden ist (SHERLEY and KELLY, 1988). In malignen Zellen liegt die TK 1 dagegen bis zu dreifach erhöht vor (BOOTHMAN et al., 1994; MUNCH-PETERSEN et al., 1995) und führt aufgrund einer Mutation der TK 1 zu einer deregulierten Phosphorylierung und damit vermehrten Anreicherungen von [<sup>18</sup>F]FLT, wodurch sich dieser Tracer als Proliferationsmarker für Tumorzellen eignet. Der Thymidin Metabolismus wurde schon früh sowohl in gesundem als auch in Tumorgewebe ausgiebig untersucht. Bereits damals zeigte sich eine schnelle Inkorporation in die DNA in rasch proliferierendem Gewebe (CLEAVER JE, 1967; WEBER et al., 1977).

### **2.1.5. Bildanalyse und Auswertungsmethode**

Die Abkürzung SUV steht für „standardized uptake value“. Es handelt sich hierbei um einen semiquantitativen Messwert aus der Nuklearmedizin, der die Aufnahme eines Tracers in einem bestimmten Gewebe bezeichnet. Bei einer Gleichverteilung des Tracers im Gewebe ergibt sich ein SUV von eins. Bei deutlich höherem SUV

von zwei besteht der dringende Verdacht eines pathologisch vorliegenden, stoffwechselaktiven Bereiches (SCHICHA and SCHOBER., 2013). Dieser Wert errechnet sich aus folgender Gleichung:

$$\text{SUV} = \text{Aktivitätskonzentration [Bq x g}^{-1}\text{]} \times \text{Körpergewicht [g]} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}$$

Alternativ können anstelle des Körpergewichtes des Patienten („body weight, BW“), zwei weitere Parameter zur Errechnung des SUV verwendet werden: das fettfreie Körpergewicht („lean body mass; LBM“) sowie die Körperoberfläche („body surface area; BSA“ [m<sup>2</sup>]) des Patienten. Bei Patienten mit einem hohen Fettanteil, wird die [<sup>18</sup>F]FDG Anreicherung im Gewebe häufig überschätzt, da Fettgewebe eine niedrigere [<sup>18</sup>F]FDG Anreicherung aufzeigt (ZASADNY and WAHL, 1993). Aus diesem Grund werden die oben genannten zwei Parameter zur Korrektur des SUV bevorzugt eingesetzt (KIM et al., 1994; SADATO et al., 1998; SUNG-CHENG HUANG, 2000).

Es gibt noch weitere zahlreiche Faktoren, welche die Bestimmung des SUV beeinflussen (SUNG-CHENG HUANG, 2000; KEYES, 1995) können.

Darunter befindet sich unter anderem auch die Größe der anreichernden Läsion. Bei einer Größenordnung der Struktur von unter 1 cm kommt es aufgrund der begrenzten örtlichen Auflösung zu einer niedrigeren Aktivitätskonzentration im Vergleich zu der eigentlich vorhandenen Aktivitätskonzentration (HOFFMANN et al., 1979). Diese Eigenschaft wird „recovery“ genannt und definiert sich über folgenden Quotienten (SCHICHA and SCHOBER., 2013):

$$\text{Recovery} = \text{scheinbare Aktivitätskonzentration} / \text{wahre Aktivitätskonzentration}$$

Ein weiterer, insbesondere in Bezug auf diese Studie, nennenswerter Faktor ist der Blutglukosespiegel des Patienten zum Zeitpunkt der Injektion. Bei einer bestehenden Hyperglykämie ist die Diffusion von [<sup>18</sup>F]FDG in die Zelle herabgesetzt und führt zu einem signifikant niedrigeren SUV (LANGEN et al.,

1993; LINDHOLM et al., 1993; ISHIZU et al., 1994).

Es existieren noch zahlreiche weitere Faktoren, die zu einer Beeinflussung des SUV führen können und bei seiner Bestimmung berücksichtigt werden sollten, doch sind die oben genannten für die weitere Diskussion dieser Arbeit explizit von Bedeutung.

„Region of Interest“ (ROI) ist ein bestimmter Bildinhalt in einer interessierenden Region in Abhängigkeit mit der Zeit. Es können gezielt Regionen mittels einer ROI markiert werden, deren Daten dann zu einem bestimmten Zeitpunkt zwei- oder auch dreidimensional bemessen werden können. Dadurch besteht die Möglichkeit, aus dem Bereich des Interesses statistische Werte wie Maximal-, Minimal- und Mittelwerte sowie auch den SUV zu bestimmen.

## **2.2. Anwendungsgebiete der PET und PET/CT**

In der Humanmedizin hat sich die PET bereits seit vielen Jahren als funktionelle Bildgebungsmethode bewährt. Es gibt drei klinische Gebiete, in denen die PET routinemäßig eingesetzt wird, die Kardiologie, die Neurologie und die Onkologie. Dabei ist die Onkologie das Hauptanwendungsgebiet der PET.

Hierbei spielt die PET/CT eine wichtige Rolle bei Diagnose und Staging, Therapieplanung sowie Therapiekontrolle. Hier hat sich die Anwendung des  $^{18}\text{F}$ ]FDG als wichtigster Tracer durchgesetzt (BLODGETT et al., 2007). Hauptindikationen für eine  $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT stellen Lungenkarzinome, kolorektale Tumore, Melanome, Lymphome, Mammakarzinome, Kopf-/und Halstumore, Ösophaguskarzinome, Sarkome, Schilddrüsenkarzinome, Pankreaskarzinome, GIST und unbekannte Primärtumore dar (FLETCHER et. al., 2000).

### **2.2.1. Anwendungsgebiete der PET und PET/CT in der Veterinärmedizin**

Die PET ist auch in der Tiermedizin bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt, gewinnt im klinischen Bereich aber erst in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Obwohl in der Forschung eine PET/CT und zunehmend auch die PET/MRT an Versuchstieren eine bereits etablierte und häufig durchgeführte Bildgebungs-Methode darstellt, besteht im klinischen Alltag noch Aufholbedarf.

Nuklearmedizinische Bildgebungstechniken wurden bereits an vielen verschiedenen Tierarten durchgeführt. Darunter finden sich Mäuse, Ratten, Kaninchen (TATSUMI et al., 2003), Katzen (LEBLANC et al., 2009; ROWE et al., 2013) und Hunde, aber es gibt bereits ebenso Berichte über Fische (BROWNING et al., 2013) und Vögel (SOUZA et al., 2011; JONES et al., 2013).

#### 2.2.1.1. Bei Heimtieren

Mäuse, Ratten und Kaninchen sind die häufigsten Säugetiere, die in der humanmedizinischen Forschung zu finden sind. Es bestand somit großes Interesse, diese Tiere auch im Rahmen von PET/CT Studien zu nutzen. So wurde die Umsetzbarkeit einer PET/CT an diesen Tieren getestet. Dabei zeigte sich, dass bei tumorindizierten Tieren eine vermehrte [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-Anreicherung in Tumoren mit einem Durchmesser von  $> 1$  cm dargestellt werden konnte (TATSUMI et al., 2003). Mittlerweile existieren in zahlreichen Forschungsinstituten, die mit Tieren arbeiten, spezielle PET/CT Scanner, die an die kleine Größe von Mäusen und Ratten angepasst sind. An der Herstellung von PET/MRTs speziell für Kleintiere wird derzeit noch gearbeitet.

Mittlerweile wird die PET/CT Untersuchung bei kleinen Heimtieren für gezielte onkologische Fragestellungen genutzt. Neueste Studien, um nur einige wenige zu nennen, beschäftigen sich zum Beispiel mit der *in vivo* Darstellung von Pankreas Karzinomen in transgenen Ratten (SHIBATA et al., 2015), sowie mit der Evaluierung von Prostata Karzinomen im Xenograft Modell (MCCALL et al., 2015).

#### 2.2.1.2. Bei Hunden und Katzen

In der Kleintiermedizin stellen Hunde und Katzen einen sehr viel größeren Bereich dar, als oben genannte Heimtiere. Aus diesem Grund besteht immer mehr Bedarf, sowohl Diagnostik als auch Therapie für Hunde und Katzen zu erweitern. So ist es nicht verwunderlich, dass bereits einige Studien über die Durchführung einer PET/CT bei Hunden und Katzen existieren.

In ersten Studien wurde die physiologische [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung in unterschiedlichen Organen bei gesunden Hunden und Katzen ausgewertet, um

Basiswerte für weitere Studien zu erhalten (LEBLANC et al., 2008; LEBLANC et al., 2009; LEE et al., 2010; RANDALL et al., 2014). Vergleichbar mit der Humanmedizin zeigten Organe mit einer physiologisch erhöhten Aktivität wie Herzmuskel, Leber, Nieren, Darm etc. eine erhöhte [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung. Organe wie Gallenblase, Nebennieren, Milz, Lunge etc. wiesen dagegen eine niedrigere [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung im Vergleich zum Aortenfluss auf (LEBLANC et al., 2008; LEE et al., 2010). Zum Ausschluss von falsch positiven Ergebnissen ist eine zytologische oder histopathologische Reevaluierung der hypermetabolischen Bereiche notwendig, wie eine Studie zeigte, in der erhöhte radioaktive Substanz, „increased radiopharmaceutical activity“ (IRA), bei insgesamt 82 Hunden und 22 Katzen retrospektiv beurteilt wurden. In dieser Studie wurden folgende Artefakte als falsch positive erhöhte hypermetabolische Aktivität gewertet: im Katheter verbliebene radioaktive Substanz, Paravasation/ Auslaufen von radioaktiver Substanz/ Urin oder Speichel, vaskuläre Poolbildung. Zudem kam es zu Artefakten mit erhöhter SUV aufgrund von vermehrter Bewegung und einer großen Harnblase, was die Beurteilung umliegender Strukturen und Organe erschwerte (RANDALL et al., 2014).

Anlehnend an die Humanmedizin konzentrierten sich die bisherigen Studien insbesondere auf onkologische Fragestellungen. Insbesondere spielte das multizentrische Lymphom beim Hund eine herausragende Rolle (LEBLANC et al., 2009; LAWRENCE et al., 2009; BALLEGEER et al., 2013). Ein Fallbericht beschreibt bei einem Hund unerwartete vermehrte [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung in peripheren Lymphknoten sowie Herz und Lunge, während die konventionelle Bildgebungsmethoden Echokardiographie, Thoraxröntgen und Ultraschall Abdomen unauffällige Befunde lieferten. Die pathologische Untersuchung der in der PET/CT Untersuchung anreichernden Organe post mortem bestätigten den Verdacht auf ein multizentrisches Lymphom, obwohl zunächst von einem rein lokalen Prozess ausgegangen wurde (BALLEGEER et al., 2013). Vorherige Studien zeigten bereits die Sensitivität einer [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung bei kaninen Lymphomen (LEBLANC et al., 2009).

Die PET erwies sich auch bei kaninen Mastzelltumoren als sensitive Darstellungsmethode. In einer Studie zeigten zum einen alle bereits zuvor positiv getesteten Lymphknoten eine erhöhte [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung, zum anderen konnten mithilfe der PET Mastzelltumormetastasen dargestellt werden, welche

zuvor bei der klinischen Untersuchung nicht gefunden worden sind (LEBLANC et al., 2009).

Ein weiterer Rundzelltumor, der sich mithilfe einer [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET erfolgreich darstellen lässt, ist das histiozytäre Sarkom. Hierbei handelte es sich ebenfalls um einen Fallbericht, bei dem statt einer PET/CT ein PET/MRT durchgeführt wurde, da es sich um intrakranielle Veränderungen handelte und sich hierbei die MRT Untersuchung als sensitiver erweist (KANG et al., 2009).

Weitere Fallberichte über Tumore beim Hund, die sich mithilfe der PET/CT darstellen ließen und sich auch bei der Darstellung von bereits auftretender Metastasen als sensitive Bildgebungsmethode erwies, sind das renale Übergangszellkarzinom (SONG et al., 2014), einschließlich bereits auftretender Lungenmetastasen, sowie ein extramedulläres Plasmazytom in der Milz (LEE et al., 2010) und ein primärer Lungentumor (BALLEGEER et al., 2006).

#### 2.2.1.3. Bei anderen Tierarten

Weitere Tierarten bei denen bereits eine [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung durchgeführt und evaluiert wurde sind Fische, Vögel und Schweine.

Bei verschiedenen Fischarten konnte eine erhöhte [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung in verschiedenen Organsystemen nachgewiesen werden, welche sich mit Daten in der Humanmedizin sowie mit denen von Hunden decken. Das Ziel dieser Studie war es, die Anwendung einer [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung bei Fischen für weitere gezielte Studien mit onkologischen Fragestellungen zu evaluieren, um auf ein anderes Tiermodell zurückgreifen zu können (BROWNING et al., 2013).

Des Weiteren wurde die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung bei gesunden Adlern (JONES et al., 2013) und Amazonen (SOUZA et al., 2011) untersucht, um eine Basislinie für weitere Studien zu schaffen.

### 2.3. Bedeutung der komparativen Medizin

Der Begriff „komparative Medizin“ hat in den vergangenen Jahren vermehrt an Bedeutung zugenommen, insbesondere im Bereich der Onkologie. Sie basiert auf dem Gedanken, Human- und Tiermedizin zum beiderseitigen Nutzen zu

kombinieren. Das Wort „komparativ“ stammt aus dem Lateinischen „comparativus, -i“ und bedeutet übersetzt „zum Vergleichen geeignet“.

Einen entscheidenden Beitrag zur vergleichenden Forschung hat dabei die Entschlüsselung des Hundegenoms im Jahre 2003 beigetragen (THOMAS et al., 2003; KIRKNESS et al., 2003; LINDBLAD-THO, 2005). Dabei zeigte sich eine große Übereinstimmung zwischen dem humanen und kaninen Genom (LINDBLAD-THO et al., 2005; OSTRANDER et al., 2005). Insbesondere als Tumormodell eignet sich der Hund aus genetischer Sicht deutlich besser als die Maus (HOFFMANN et al., 2007).

Die jahrtausendlange Domestizierung von Hunden und Katzen führte zu einer genetischen Selektierung, welche insbesondere bei reinrassigen Hunden und Katzen, sowohl morphologisch als auch genotypisch, erkennbar werden (GALIBERT, 1998; OSTRANDER, 2005). Zahlreiche genetische Grunderkrankungen bei Hund und Katze sind bereits bekannt und beschrieben (WAYNE and OSTRANDER, 1999). So ist die konsequente selektive Zucht ausschlaggebend für eine eingeschränkte genetische Variabilität innerhalb einer Rasse und die Prädispositionen für bestimmte Erkrankungen einschließlich Tumor- und Herzerkrankungen, Epilepsie, Hüftgelenkdysplasie und vieles mehr (OSTRANDER et al., 2000; PATTERSON, 2000). Andererseits ermöglicht und vereinfacht diese genetische Besonderheit die Identifizierung und Analyse von Abweichungen im Genom, die eine bestimmte Erkrankung charakterisieren.

Insbesondere in der Tumorforschung sind Haustiere, speziell der domestizierte Hund, ein geeignetes Tier-Modell, da die Tumoren sowohl beim Menschen als auch beim Hund spontan auftreten und sich häufig im histologischen Erscheinungsbild, in der Genetik, auf molekularer Ebene, ihrem biologischen Verhalten und in ihrem Ansprechen auf dieselbe Therapie stark ähneln (KHANNA et al., 2006; VAIL and MCEWAN, 2000; HANSEN and KHANNA, 2004). Darunter befindet sich unter anderem das Osteosarkom (MUELLER et al., 2007), Melanom (SIMPSON et al., 2014), non-Hodgkin's Lymphom (BREEN and MODIANO, 2008; HONIGBERG et al., 2010; STEIN et al., 2011), Leukämie (PAWLAK et al., 2013), Prostatakarzinom (WU et al., 2014), Mammakarzinom (SHAFIEE et al., 2013; UVA et al., 2009), Lungenkarzinom (NEMOTO et al., 2011), Kopf- und Halstumor (WYPIJ, 2013), Weichteilsarkom (AGUIRRE-HERNANDEZ et al., 2009; SARGAN et al., 2005; SPUGNINI et al., 2007) und Blasenkarzinom (LIN et al.,

2011).

Ein wesentlicher Vorzug gegenüber dem experimentell üblichen Tiermodell, bei dem es sich in der Regel um Xenografts und transgene Mausmodelle handelt, ist es, dass Tumoren bei domestizierten Haustieren spontan und unter „natürlichen“ Umständen entstehen, und so auch unter dem Einfluss ähnlicher Faktoren wie beim Menschen stehen, wie Alter, Ernährung, Geschlecht, Reproduktionsstatus und Umweltbelastungen (BUKOWSKI et al., 1998; HAYES and FRAUMENI, 1977).

Mit diesem Hintergrundwissen und aus der Tatsache heraus, dass in der heutigen Zeit maligne Tumoren mit einem prozentualen Anteil von 27% (ADAMS et al., 2010) die häufigste Todesursache bei Hunden und Katzen darstellen, entstand der Gedanke, zu beiderseitigem Nutzen eine Kooperationsstudie zwischen human- und tiermedizinischen Fakultäten durchzuführen.

Nicht nur die Wissenschaft für den Menschen profitiert von der komparativen Medizin durch eine Kombination aus Human- und Tiermedizin. Auch Tierbesitzer sind zunehmend motiviert, die bestmögliche Behandlung für ihr Haustier ausfindig zu machen, und ebenso interessiert an neuen Behandlungs-Methoden und klinischen Studien, insbesondere wenn die konventionellen Therapien nicht vielversprechend sind oder in ihrer Wirksamkeit begrenzt sind (PAOLINI and KHANNA, 2008). Auch die Tatsache, dass sich die Behandlungskosten für den Patientenbesitzer durch die Teilnahme an einer klinische Studie in der Regel auf ein Minimum beschränken, sich aber gleichzeitig die Chance für einen Heilungsweg erhöhen kann, fördert die positive Resonanz unter den Tierbesitzern. Sie erhöht die Anzahl der Teilnahme, denn häufig stellt der Kostenfaktor bei konventionellen Therapien einen limitierenden Faktor für die Fortdauer der Behandlung für den Tierbesitzer dar.

Die komparative Medizin bietet sowohl human- als auch tiermedizinischen Wissenschaftlern und Patienten eine einmalige Gelegenheit, positive Erkenntnisse in der Forschung zu erlangen und Therapiemöglichkeiten anzubieten, von denen beide Parteien profitieren können (GORDON and KHANNA, 2010).



## III. PUBLIKATION

PLoS One. 2015 Jun 12;10(6):e0127800. doi: 10.1371/journal.pone.0127800. eCollection 2015.

### Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors.

Seiler SM<sup>1</sup>, Baumgartner C<sup>2</sup>, Hirschberger J<sup>3</sup>, Beer AJ<sup>4</sup>, Brühshwein A<sup>5</sup>, Kreutzmann N<sup>3</sup>, Laberke S<sup>3</sup>, Wergin MC<sup>3</sup>, Meyer-Lindenberg A<sup>5</sup>, Brandl J<sup>2</sup>, von Thaden AK<sup>2</sup>, Farrell E<sup>4</sup>, Schwaiger M<sup>4</sup>.

#### Author information

#### Abstract

**INTRODUCTION:** 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose PET/CT is a well-established imaging method for staging, restaging and therapy-control in human medicine. In veterinary medicine, this imaging method could prove to be an attractive and innovative alternative to conventional imaging in order to improve staging and restaging. The aim of this study was both to evaluate the effectiveness of this image-guided method in canine patients with spontaneously occurring cancer as well as to illustrate the dog as a well-suited animal model for comparative oncology.

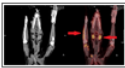
**METHODS:** Ten dogs with various malignant tumors were included in the study and underwent a whole body FDG PET/CT. One patient has a second PET-CT 5 months after the first study. Patients were diagnosed with histiocytic sarcoma (n = 1), malignant lymphoma (n = 2), mammary carcinoma (n = 4), sertoli cell tumor (n = 1), gastrointestinal stromal tumor (GIST) (n = 1) and lung tumor (n = 1). PET/CT data were analyzed with the help of a 5-point scale in consideration of the patients' medical histories.

**RESULTS:** In seven of the ten dogs, the treatment protocol and prognosis were significantly changed due to the results of FDG PET/CT. In the patients with lymphoma (n = 2) tumor extent could be defined on PET/CT because of increased FDG uptake in multiple lymph nodes. This led to the recommendation for a therapeutic polychemotherapy as a treatment. In one of the dogs with mammary carcinoma (n = 4) and in the patient with the lung tumor (n = 1), surgery was cancelled due to the discovery of multiple metastasis. Consequently no treatment was recommended.

**CONCLUSION:** FDG PET/CT offers additional information in canine patients with malignant disease with a potential improvement of staging and restaging. The encouraging data of this clinical study highlights the possibility to further improve innovative diagnostic and staging methods with regard to comparative oncology. In the future, performing PET/CT not only for staging but also in therapy control could offer a significant improvement in the management of dogs with malignant tumors.

PMID: 26068641 [PubMed - in process] PMCID: PMC4466332 [Free PMC Article](#)




- 

[Fig 2. 18F-FDG uptake in a patient with multicentric lymphoma.. From: Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-\[18F\]fluoro-D-glucose \(FDG\) Positron Emission Tomography/Computed Tomography \(PET/CT\) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors.](#)

(A) Coronal contrast enhanced computer tomography (CT); (B) Coronal 18F-fluoro-2-deoxy-D- glucose (18F-FDG positron emission tomography (PET)/CT) Increased FDG uptake in both retropharyngeal lymph nodes (standardized uptake value (SUV) mean 2.37 and 2.43  $\pm$  2.4) as well as intramuscular increased FDG-uptake (SUV mean 3.04  $\pm$  1.25).

Stefanie M. F. Seiler, et al. PLoS One. 2015;10(6):e0127800.

[Citation](#) [Full text](#)

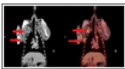
- 

[Fig 1. Overview of thoracic and abdominal organs in a whole body 18F F-fluoro-2-deoxy-D- glucose \(18F-FDG\) positron emission tomography/computer tomography \(PET/CT\) in a patient with multicentric lymphoma.. From: Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-\[18F\]fluoro-D-glucose \(FDG\) Positron Emission Tomography/Computed Tomography \(PET/CT\) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors.](#)

(A) Coronal contrast enhanced CT; (B) Coronal 18F-FDG PET/CT. Overview of the thoracic and abdominal organs of a dog with a multicentric lymphoma. The mean SUVs of these organs are defined in . The labeled organs are normal with physiological FDG-uptake (see ).

Stefanie M. F. Seiler, et al. PLoS One. 2015;10(6):e0127800.

[Citation](#) [Full text](#)

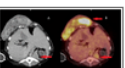
- 

[Fig 4. 18F F-fluoro-2-deoxy-D-glucose \(18F-FDG\) uptake in a patient with mammary carcinoma and multiple metastases.. From: Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-\[18F\]fluoro-D-glucose \(FDG\) Positron Emission Tomography/Computed Tomography \(PET/CT\) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors.](#)

(A) Coronal contrast enhanced computer tomography (CT); (B) Coronal 18F-FDG positron emission tomography (PET)/CT Increased FDG uptake in both Inn. axillares (SUV mean 2.67  $\pm$  0.77) as well as in a subcutaneous mass (the more caudally located structure) (SUV mean 4.37  $\pm$  0.82).

Stefanie M. F. Seiler, et al. PLoS One. 2015;10(6):e0127800.

[Citation](#) [Full text](#)

- 

[Fig 3. 18F F-fluoro-2-deoxy-D-glucose \(18F-FDG\) uptake in a patient with mammary carcinoma and multiple metastases.. From: Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-\[18F\]fluoro-D-glucose \(FDG\) Positron Emission Tomography/Computed Tomography \(PET/CT\) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors.](#)




(A) Axial contrast enhanced computer tomography (CT); (B) Axial 18F-FDG positron emission tomography (PET)/CT Increased FDG uptake in the primary tumor (SUV mean 6.92  $\pm$  1.06), histologically a mammary carcinoma on the mammary gland; hepatomegaly; mass within the spleen with increased 18F- FDG uptake (SUV mean 2.91  $\pm$  0.31).

Stefanie M. F. Seiler, et al. PLoS One. 2015;10(6):e0127800.


[Citation](#) [Full text](#)

RESEARCH ARTICLE

# Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors

Stefanie M. F. Seiler<sup>1,2</sup>, Christine Baumgartner<sup>2</sup>, Johannes Hirschberger<sup>1</sup>, Ambros J. Beer<sup>4</sup>, Andreas Brühshwein<sup>3</sup>, Nina Kreutzmann<sup>1</sup>, Silja Laberke<sup>1</sup>, Melanie C. Wergin<sup>1</sup>, Andrea Meyer-Lindenberg<sup>3</sup>, Johanna Brandl<sup>2</sup>, Anne-Kathrin von Thaden<sup>2</sup>, Eliane Farrell<sup>4</sup>, Markus Schwaiger<sup>4</sup>

**1** Clinic of Small Animal Medicine, Center for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig, Maximilians Universität, 80539, Munich, Germany, **2** Center of Preclinical Research, Technische Universität München, 81675, Munich, Germany, **3** Clinic for Small Animal Surgery and Reproduction, Veterinary Faculty, Ludwig, Maximilians Universität, 80539, Munich, Germany, **4** Department of Nuclear Medicine, Technische Universität München, 81675, Munich, Germany

 These authors contributed equally to this work.

<sup>¶a</sup> Current address: Department of Nuclear Medicine, Uniklinik Ulm, Albert Einstein Allee 23, 89081, Ulm, Germany.

<sup>¶b</sup> Current address: German Center for Neurodegenerative Diseases, 80336, Munich, Germany.

<sup>‡</sup> These authors also contributed equally to this work.

\* [hirschberger@lmu.de](mailto:hirschberger@lmu.de)



CrossMark  
click for updates

## OPEN ACCESS

**Citation:** Seiler SMF, Baumgartner C, Hirschberger J, Beer AJ, Brühshwein A, Kreutzmann N, et al. (2015) Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors. PLoS ONE 10(6): e0127800. doi:10.1371/journal.pone.0127800

**Academic Editor:** Ramasamy Paulmurugan, Stanford University School of Medicine, UNITED STATES

**Received:** July 14, 2014

**Accepted:** April 20, 2015

**Published:** June 12, 2015

**Copyright:** © 2015 Seiler et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper.

**Funding:** The authors have no support or funding to report.

**Competing Interests:** The authors declare that they have no competing interests.

## Abstract

### Introduction

2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose PET/CT is a well-established imaging method for staging, restaging and therapy-control in human medicine. In veterinary medicine, this imaging method could prove to be an attractive and innovative alternative to conventional imaging in order to improve staging and restaging. The aim of this study was both to evaluate the effectiveness of this image-guided method in canine patients with spontaneously occurring cancer as well as to illustrate the dog as a well-suited animal model for comparative oncology.

### Methods

Ten dogs with various malignant tumors were included in the study and underwent a whole body FDG PET/CT. One patient has a second PET-CT 5 months after the first study. Patients were diagnosed with histiocytic sarcoma (n = 1), malignant lymphoma (n = 2), mammary carcinoma (n = 4), sertoli cell tumor (n = 1), gastrointestinal stromal tumor (GIST) (n = 1) and lung tumor (n = 1). PET/CT data were analyzed with the help of a 5-point scale in consideration of the patients' medical histories.

## Results

In seven of the ten dogs, the treatment protocol and prognosis were significantly changed due to the results of FDG PET/CT. In the patients with lymphoma ( $n = 2$ ) tumor extent could be defined on PET/CT because of increased FDG uptake in multiple lymph nodes. This led to the recommendation for a therapeutic polychemotherapy as a treatment. In one of the dogs with mammary carcinoma ( $n = 4$ ) and in the patient with the lung tumor ( $n = 1$ ), surgery was cancelled due to the discovery of multiple metastasis. Consequently no treatment was recommended.

## Conclusion

FDG PET/CT offers additional information in canine patients with malignant disease with a potential improvement of staging and restaging. The encouraging data of this clinical study highlights the possibility to further improve innovative diagnostic and staging methods with regard to comparative oncology. In the future, performing PET/CT not only for staging but also in therapy control could offer a significant improvement in the management of dogs with malignant tumors.

## Introduction

Cancer is the leading cause of death in dogs as 27% die from malignant tumors [1]. Therefore one of the main goals in veterinary oncology is improving diagnostic techniques to allow earlier recognition of tumors in dogs and cats which is essential for successful therapeutic interventions.

PET/CT is a new attractive method for non-invasive staging, restaging and monitoring of response to therapy in veterinary medicine. In human medicine, the use of PET/CT was first described in 2000. Since then, whole body PET/CT in humans has shown to be a useful tool for diagnosis, staging and monitoring of various malignancies [2–4]. This technique significantly improves imaging of tumors compared with either PET or CT alone [5,6]. However, the use of PET/CT in veterinary patients has been limited due to the lack of access to dual-modality hybrid PET/CT scanners. The high costs of the equipment and the production of tracers immediately before their use precluded a widespread use of this technique in veterinary medicine up to now.

The use of PET/CT in dogs is reported in a number of studies [7–19]. The first use of FDG-PET in dogs with spontaneously occurring osteosarcoma and lymphoma was described in 1981. This study demonstrated increased FDG uptake in spontaneous canine malignancies. Increased FDG uptake was present in both the primary tumors and in metastatic lesions [11]. Whole body PET/CT was performed in healthy dogs to evaluate the physiologic distribution of FDG in thoracic and abdominal organs, including liver, spleen, adrenal glands and heart muscle [13,18]. These data provide a basis for the interpretation of pathologic changes that can be imaged by using this technique. Increased uptake of FDG could be demonstrated in canine lymphoma [11], canine cutaneous mast cell tumor [9], and in various solid tumors (sarcomas, carcinomas) [15]. In all of these studies, PET seemed to be an efficient and useful tool in canine patients. This non-invasive diagnostic method allowed imaging of physiologic and pathologic processes on a molecular level.

This study was designed by a research cooperation between human and veterinarian institutes with a keen interest in the improvement of diagnostic and therapeutic methods in comparative oncology. The importance of comparative oncology has increased during the last couple of years. Because of genetic and biologic similarities regarding certain tumor types, the dog is particularly well suited as a model for human tumors [20]. Using dogs with spontaneously arising tumors as a model for human tumors offers advantages over the use of transgenic animal models due to the more comparable behavior and biologic properties of the tumors. Therefore, comparative oncology is an important innovative tool that can bridge the gap between basic cancer research and the clinic with benefits for both human and veterinary medicine [21,22]. Results acquired from pet animals with naturally occurring diseases like spontaneous tumors can improve the evaluation of the effectiveness and safety of new cancer therapy options for human and animal patients [23,24].

The aims of this pilot study were to evaluate the feasibility and efficacy of whole body FDG PET/CT for staging and restaging in dogs with various tumor types. Furthermore, this study should illustrate the canine patient with spontaneously occurring cancer as an animal model for comparative oncology. In addition the study served to establish a basis for further comparative studies at the participating institutions.

## Material and Methods

### Ethics Statement

All experiments described in this paper were carried out with the approval of, and in accordance with the recommendations laid down by the “Deutsches Tierschutzgesetz”. These guidelines are equivalent to the “Animal Welfare Act”. This study was approved by the Animal Welfare Officer of the Centre of Preclinical Research, Technische Universität München, where the anesthesia and the PET/CT scans of the dogs were performed, in addition to the Government of Upper Bavaria.

### Patient Population

Ten dogs aged  $8.75 \pm 1.9$  y and weighing  $25.8 \pm 11.3$  kg were included in the study. Five of the dogs were male (one intact and four neutered) and five female (three intact and two spayed). Breeds included Flat Coated Retriever (n = 2), Golden Retriever (n = 1), Beauceron (n = 1), Standard Schnauzer (n = 1) and mixed breed dogs (n = 5).

Informed owner's consent was required for all dogs participating in the study. Exclusion criteria were a concurrent diagnosis of diabetes mellitus, pregnancy, and an anesthetic risk classification of ASA IV or V. The ASA classification serves to divide the patients into different groups according to their physical state and so enables the risk of narcosis to be assessed. Class I-III describes patients ranging from organically healthy, clinically unremarkable to those with marked organic / clinical alterations. Class IV describes patients with severe organic damage and poor vital functions. Class V means that there is an acute risk to life with severe organic damage. The owners of all dogs were advised to avoid vigorous physical activity for their dogs during 24 hours before the scan to prevent an excessive FDG uptake within the muscle tissue.

In the preliminary assessment, all dogs underwent a physical examination and a one-view thoracic radiograph in right lateral recumbency. Blood samples were taken and complete blood counts as well as a plasma biochemistry profile were performed. The blood glucose level in the canine patients before the scan was  $4.85 \text{ mmol/l} \pm 1.3$ . According to the results of these examinations, the dogs' anesthetic risks were classified using the ASA classification system. Depending on size and localization of the tumor, samples for cytological or histopathologic evaluation were taken either by fine needle aspiration, by needle core biopsy or by excisional biopsy.

**Table 1. Patient Characteristics.**

Patient	Personal description	Gender	Weight (kg)	Histologic/Cytologic Diagnosis	Pre-treatment	Time of PET/CT
1	Flat Coated Retriever	mn	37.6	Histiocytic sarcoma at phalanx IV of the left hind leg	Surgical resection of the primary tumor and CCNU 50mg/kg every 3 week	First scan: three month after surgery
2	Flat Coated Retriever	fs	26.2	Mammary adenocarcinoma	No pre-treatment	After continuous progression of the mass
3	Golden Retriever	mn	35.5	Laryngeal Lymphoma	Surgical resection of the primary tumor	One month after surgery
4	Mixed breed	mn	6.45	Primary lung tumor	No pre-treatment	After continuous progression of the mass
5	Mixed breed	f	7.8	Mammary adenocarcinoma	No pre-treatment	After continuous progression of the mass
6	Mixed breed	mn	39	Sertoli cell tumor	Surgical resection of the primary tumor	One month after surgery
7	Standard Schnauzer	m	18.5	Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	Surgical resection of the primary tumor and Palladia	Six month after surgery and five month after start of therapy
1 (Restaging)	Flat Coated Retriever	mn	37	Restaging patient 1; histiocytic Sarcoma	See above at patient 1	Second Scan: 5 months after the first scan
8	Mixed breed	fs	27.2	Nasal Lymphoma	Surgical resection of the primary tumor	One month after surgery
9	Mixed breed	f	16.5	Mammary adenocarcinoma	No pre-treatment	After continuous progression of the mass
10	Beauceron	f	31.5	Mammary adenocarcinoma	No pre-treatment	After continuous progression of the mass

Personal description and treatment of every patient before PET/CT  
Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (CCNU)/ Lomustin.

doi:10.1371/journal.pone.0127800.t001

The patient with the histiocytic sarcoma was the only patient who underwent a PET/CT examination twice. The reason for this was a restaging or monitoring of the effects of medication. The prognosis for a histiocytic sarcoma is very poor with a very high risk of metastasization and relapse. The median survival time is approximately 6 months [25]. There were three months between the first and second scan and already 5 months since the diagnosis was made. This is why we believed that a rescan was indicated as improved staging and as a progress check using PET/CT.

## Anesthesia Protocol

Dogs were fasted for at least 12 hours before FDG PET/CT scanning, but had free access to water. After intravenous catheter placement, the dogs were pre-medicated intravenously (IV) with butorphanol (0.2mg/kg) (n = 10) or acepromazine (0.2mg/kg) (n = 1). Both anesthetic agents are known not to influence the blood glucose level negatively [26,27]. The FDG dose was calculated according to the dosing scheme published by the pediatric task group, European Society of Nuclear Medicine [28], (dose rate mean:  $225.47 \pm 80.02$  MBq;  $6.09 \pm 2.16$  Ci) (Table 1). Anesthesia was induced with propofol (4–6 mg/kg) IV; endotracheal intubation was performed, and anesthesia was maintained with constant rate infusion of propofol (4–6 mg/kg/h) IV. All dogs were ventilated with 100% oxygen and were infused with lactated Ringer's solution (10 ml/kg/h) IV. During anesthesia, heart rate, respiratory rate, peripheral O<sub>2</sub>

saturation, end-tidal CO<sub>2</sub>-concentration, peak respiration pressure and minute ventilation volume were continuously monitored as well as the animals warmed with a heatingpad.

## PET/CT Acquisition

After induction of anesthesia, dogs were positioned in the scanner in dorsal or ventral recumbency depending on the tumor localization.

FDG PET/CT scans were acquired on a Biograph Sensation 64 PET/CT scanner (Siemens Healthcare). All patients obtained a dedicated CT scan (120 kV, 180 mAs care dose, 0.5 s per rotation, 5-mm slice thickness, portal venous phase 80 s after the injection of 1.5 ml/kg of intravenous iodine containing contrast agent [Imeron 300 mg/ml]). The diagnostic CT scan was acquired for attenuation correction in resting expiratory position. FDG was administered intravenously to all patients 83.7 ± 12.11 minutes before the PET/CT scan. Emission time was 2 min per bed position, with 5–9 bed positions per patient (head to tail). These combined instruments make it possible to perform a PET and CT examination in one and the same scan within one instrument. The two examinations are made one directly after the other. The images are combined with the help of integrated software and a merged image is produced. This technique enables the exposure time to be considerably shortened and the image quality appreciably improved by only having to position the patients once, adding value to the data evaluation process.

## Image Analysis

The entire rating procedure was performed on a dedicated workstation using software (Syngo MMWP [workstation] and Syngo TrueD [software]; Siemens Medical Solutions).

CT und PET data were evaluated independently of one another by two specialists. On the other hand, the combined PET/CT was evaluated with the two of them together and the results of the individual CT and PET data combined with the clinical preliminary report.

A 5-point scale was used for the interpretation of the FDG-PET scans, CT scans and combined FDG PET/CT scans according to the following criteria: 1 = definitely benign; 2 = probably benign; 3 = indeterminate; 4 = probably malignant; 5 = definitely malignant. Scores of 1 and 2 were considered as benign lesions, and scores of 4 and 5 were considered as malignant. With a score of 3, a statement regarding the malignancy of the lesions was not possible. Therefore, the CT scans were interpreted subjectively regarding morphology, contrast enhancement, distribution of contrast agent. For interpretation of the PET data, FDG uptake was assessed according to the standardized uptake value (SUV).

The SUV is a semi-quantitative method of determining the uptake of a tracer in a specific tissue by using the following calculation:

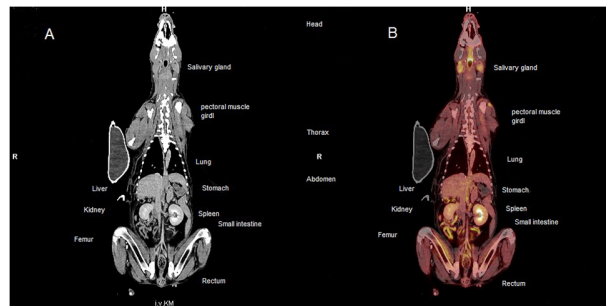
$$SUV = \frac{\text{Image activity concentration} \left( \frac{Bq}{g} \right) \times \text{body weight (g)}}{\text{Injected activity (Bq)}}$$

For further analysis, the maximum SUV was used.

These SUV values as well as the history of each patient were considered for the evaluation of the imaged structures in combined PET/CT and assigning values within the 5-point scale. The aim of this evaluation method was to find out whether the additional PET images provide an advantage in the diagnosis/assessment of anatomic structures.

For the analysis of the PET/CT results of all patients, a total of 89 individual regions were evaluated using a 5-point scale and included abdominal and thoracic organs, regional and peripheral lymph nodes, and salivary glands. The conclusion from this evaluation method was





**Fig 1. Overview of thoracic and abdominal organs in a whole body 18F F-fluoro-2-deoxy-D- glucose (18F-FDG) positron emission tomography/computer tomography (PET/CT) in a patient with multicentric lymphoma.** (A) Coronal contrast enhanced CT; (B) Coronal 18F-FDG PET/CT. Overview of the thoracic and abdominal organs of a dog with a multicentric lymphoma. The mean SUVs of these organs are defined in [Table 4](#). The labeled organs are normal with physiological FDG-uptake (see [Table 4](#)).

doi:10.1371/journal.pone.0127800.g001

that the additional PET data appreciably simplified the subjective assessment of anatomic structures compared to CT by itself, especially with the abundance of data from a full body scan. Follow-up studies are necessary in order to prove this statistically.

A Region of Interest (ROI) is a subset of an image in which the data points are sampled for analysis. In this study, the ROI was defined as the primary tumor, its draining lymph nodes, any lesions suggestive of metastatic disease, the liver, spleen, thymus, salivary gland, renal cortex, and left ventricular heart muscle. The ROI was placed at a representative, central position of the relevant organ, filling the anatomically predefined shape of the organ as well as possible and the SUV value (min, mean and max) were compiled by drawing the ROI within five successive axial, dorsal, or sagittal slices. In the same way, the ROI was placed on the primary tumors if still present and other conspicuous structures. With the lymph nodes on the other hand, because of the partly smaller size, the ROI was placed centrally using an ellipse and in the same way the min, mean and max values from five successive sections were used for further assessment. Brain, renal pelvis, lower urinary tract, blood vessels, and gall bladder were not included in the evaluation [15].

Whole body images ([Fig 1](#)) acquired one hour after FDG injection were reviewed.

## Results

Patient characteristics and any treatment given prior to the FDG PET/CT are shown in [Table 1](#). The treatment protocol was changed significantly in seven out of ten dogs due to the results of FDG PET/CT. The resulting therapy after FDG PET/CT and the clinical follow up six months later is shown in [Table 2](#). Presumed areas of malignancy and other structures with increased FDG uptake were found and involved in further data analysis ([Table 3](#)). [Table 3](#) shows the regions with increased FDG uptake and the cytologic or histologic findings in these regions. In addition, in every patient, the SUV values of selected organs, the main target areas of metastases (lung, liver and spleen), and the lymph nodes as well as the primary tumors were measured individually ([Table 4](#)). These SUVs are in accordance with previously published FDG PET/CT data in dogs [9,13,15]. Furthermore the SUV in the primary tumors was increased compared to the physiologic thoracic and abdominal organs ([Table 4](#)). As a rule, malignant tumors exhibit an increased SUV value, a cutoff value of  $>2.5$  being described [29]. However, an increased SUV does not represent a diagnosis and certainly does not make any further elucidation unnecessary. An increased SUV value is an indication of a malignant tumor, but an inflammatory process must always be taken into consideration as a differential diagnosis [30].

**Table 2. Findings of PET/CT, resulting therapeutic decisions and clinical follow-up.**

Patient	Histologic/ Cytologic Diagnosis	FDG MBq	Results of PET/CT	Therapy after PET/CT	Follow up six month after PET/CT
1	Histiocytic sarcoma	351	No evidence of metastases/ no increased uptake in regional lymph nodes	CCNU 50mg/kg every third week	Well as far as the end of august 2013; at this point of time relapse of histiocytic sarcoma was cytologically diagnosed dorsal on the left metatarsal bones; curative RTH was performed; after that CCNU 50mg/m <sup>2</sup> was started until now; Euthanasia nearly one year after diagnose
2	Mammary adenocarcinoma	208	No evidence of metastases/ no increased uptake in regional lymph nodes s	Surgical resection of the primary tumor	She is doing well
3	Laryngeal Lymphoma	293	Increased FDG uptake in regional and peripheral lymph nodes	No therapy although chemotherapy was approved	Dead six weeks after PET/CT scan
4	Primary lung tumor	104.8	Increased uptake in the primary tumor and in another lung lesion	No therapy, because of the result of FDG PET/CT; poor prognosis	He is doing well; Restaging with the aid of X-rays ten months after the PET/CT scan; the primary lung tumor has distinctly grown; furthermore the metastasis is now detectable in the chest X-rays
5	Mammary adenocarcinoma	96.4	No indication of metastases/ no increased uptake in regional lymph nodes	Surgical resection of the primary tumor	She is doing well
6	Sertoli cell tumor	301	No indication of metastases/ no increased uptake in regional lymph nodes	No therapy, because of the result of FDG PET/CT	He is doing well
7	Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	169	No indication of metastases/ no increased uptake in regional lymph nodes	No therapy with Toleranib, because of the result of FDG PET/CT	He is doing well
1 (Restaging)	Restaging Patient 1; histiocytic sarcoma	300	No indication of metastases/ no increased uptake in regional lymph nodes	No therapy with CCNU, because no indication of metastases	See above at patient 1
8	Nasal Lymphoma	226	Increased FDG uptake in regional and peripheral lymph nodes	curative RTH	Multicentric Lymphoma with enlarged peripheral lymphnodes three months after PET/CT scan; Prednisolone 2mg/kg daily was started; Euthanasia seven months after PET/CT
9	Mammary adenocarcinoma	171	No indication of metastases/ no increased uptake in regional lymph nodes	Surgical resection of the primary tumor	She is doing well
10	Mammary adenocarcinoma	260	Increased uptake in the primary tumor Increased uptake in regional and peripheral lymph nodes as well as in other organs	No therapy because of the result of FDG PET/CT; poor prognosis	Euthanasia five months after PET/CT

Results of PET/CT; in every patient the SUVs of the local and regional lymph nodes as well as the main target areas of metastases were measured for accommodating the prognosis and following therapy individually. Abnormal findings in CT as well as increased FDG uptake were classified with the help of the 5-point scale.

doi:10.1371/journal.pone.0127800.t002

[Table 4](#) is intended to show that in our study, the primary tumors exhibit an increased SUV value compared to physiologic tissue and so can be used as a criterion of malignancy.

In 9 of 10 dogs in this study that underwent FDG PET/CT while a primary tumor was present, a distinctly increased FDG uptake within the primary tumor could be measured.



**Table 3. Mean and Max SUVs.**

Localization of increased FDG uptake	Histologic/Cytologic Diagnosis	Suspected	Patient	SUV mean	SUV max	SD
Right tooth root		Inflammation	2	6.09	9.10	1.22
Mass on the left mamma (primary tumor)	Mammary adenocarcinoma of mamma		2	1.98	2.97	0.44
Masses on the dorsal neck		Lymphoma	3	4.87 5.76	6.95 8.44	1.07 1.03
Intramuscular		Lymphoma	3	5.82 3.04 3.81 6.97	7.45 6.11 5.44 8.74	1.10 1.25 0.87 1.13
Lnn. Mandibularis		Lymphoma	3	2.03 2.06	2.53 2.62	0.32 0.29
Lnn. Retropharyngealis		Lymphoma	3	2.37 2.43	3.01 3.84	0.46 0.42
Mass in the lung (primary tumor)	Carcinoma	Bronchial adenocarcinoma	4	6.28	9.40	1.28
Mass in the lung		Metastasis of bronchial adenocarcinoma	4	0.76	1.02	0.16
Mass on the left mamma (primary tumor)	Mammary adenocarcinoma of mamma		5	2.75	4.23	0.51
Salivary glands		Hypermetabolic salivary gland	6	12.40 12.38	13.57 13.42	0.79 0.75
Cutis	Telogen effluvium		6	5.77 5.40	7.38 6.62	1.10 0.90
Perianal zone		Inflammation	6	10.45	16.07	2.01
Mass near left Ln. inguinalis		Inflammation post OP	6	2.63	3.80	0.56
Lnn. inguinalis		Reactive lymph nodes	6	1.16 1.97	1.68 2.57	0.20 0.35
Mass in the Nose (primary tumor)	Lymphoma (B-cell)		8	9.11	12.86	2.06
Mediastinal masses		Lymphoma (B-cell)	8	2.81 9.54 4.96	4.01 13.59 7.18	0.54 1.97 1.17
Lnn. retropharyngealis		Lymphoma (B-cell)	8	7.37 2.47	10.86 3.40	1.53 0.47
Mass on the right mamma	Carcinoma	Mammary adenocarcinoma of mamma	10	6.92	10.01	1.06
Mass on the left mamma	Carcinoma	Mammary adenocarcinoma of mamma	10	3.62	5.20	0.80
Mass in the spleen		Metastasis of mammary carcinoma	10	2.91	3.58	0.31
Mass near right Ln. axillaris	Carcinoma	Metastasis of mammary carcinoma	10	4.37	6.78	0.82
Mass near anus	Basalioma		10	2.78	3.08	0.18
Lnn. axillaris	Carcinoma	Metastasis of mammary carcinoma	10	3.21 2.12	5.16 3.23	0.51 0.39
Lnn. retropharyngealis		Metastasis of mammary carcinoma	10	1.62 1.95	2.96 2.22	0.30 0.30

Abnormal findings with increased uptake in PET/CT with their cytologic or histologic or differential diagnosis in individual patients.

doi:10.1371/journal.pone.0127800.t003

The only tumor lacking increased FDG uptake was the grade I cutaneous mast cell tumor in one of the dogs presented with an additional mammary carcinoma. This patient first presented with a mammary carcinoma. In the clinical pre-examination for the PET/CT examination, a mass with the diameter of approximately 0.5 cm could be clearly palpated which however did not show increased FDG uptake. Nevertheless, the mass was investigated cytologically before

the surgical removal of the mammary tumor and was found to be a mast cell tumor. In the subsequent operation, both the mammary tumor and the mast cell tumor were surgically removed.

There were a few unexpected findings in one of the dogs. The patient with the previously resected sertoli cell tumor showed markedly increased FDG uptake in both salivary glands. The same dog showed a diffusely increased cutaneous FDG uptake despite the fact that at the time the FDG PET/CT was performed, the dog did not show any obvious skin changes on physical examination. Histopathologic examination of the skin revealed a telogene effluvium. Telogen effluvium is a scalp disorder characterized by the thinning or shedding of hair resulting from the early entry of hair in the telogen phase (the resting phase of the hair follicle). Emotional or physiological stress may result in an alteration of the normal hair cycle and cause the disorder. Telogen hair follicles in the dermis can be associated with an inflammation [31]. However, this result was not to be connected with the sertoli cell tumor.

No complications such as an anesthesiological incident or an anaphylactic reaction occurred during FDG PET/CT and all dogs could be discharged three hours after the examination according to the radiation protection ordinance ( $< 14\text{kBq}$ ).

## Discussion

The aim of this pilot study was to evaluate the feasibility of FDG PET/CT in dogs as well as the efficacy of whole body FDG PET/CT for staging in a case series of 10 dogs with various tumor types with a perspective for further consecutive comparative studies. Furthermore, drawing interest in dogs as a well-suited animal model for comparative oncology was another aim of this study.

Due to a lack of published data for FDG PET/CT imaging in dogs with sertoli cell tumor, GIST or Basalioma as well as in hypermetabolic salivary gland no direct comparison with other studies could be made. For this reason, results deriving from human medicine regarding the detectability of the mentioned tumors as well as others in FDG PET/CT had to be used.

Only the patient with the sertoli cell tumor showed markedly increased FDG uptake in both salivary glands. An association of these findings with the sertoli cell tumor was considered very unlikely. Furthermore a human study concluded that a differentiation between benign and malignant salivary gland tumors is not possible by FDG PET/CT based on an increased FDG uptake [32]. Therefore, these findings were not included in further treatment decisions for the dog.

Up to now an increased FDG uptake has been described only in grade II and grade III canine mast cell tumors [9]. In this study the only tumor lacking increased FDG uptake was a grade I cutaneous mast cell tumor. Grade I mast cell tumors have not been evaluated by FDG PET/CT beforehand, therefore it cannot be excluded that the metabolic activity of grade I tumors may be too low to cause an increased FDG uptake. It is also possible that the grade I mast cell tumor was too small to be detectable by CT or PET.

In the present study, FDG PET/CT was a particularly promising imaging method in patients with lymphoma ( $n = 2$ ) (Fig 2), mammary carcinoma ( $n = 4$ ) (Fig 3), and primary lung tumor ( $n = 1$ ). In these patients the results of FDG PET/CT had a major impact on treatment recommendation. The two dogs with lymphoma were initially considered to suffer from a locally confined tumor. In both patients a systemic involvement could be demonstrated by FDG PET/CT. Systemic chemotherapy might have resulted in improved survival times in these patients but it was declined by the owners. In human medicine, FDG PET/CT is already widely used as a non-invasive method for staging and control of response to treatment in patients with Non-Hodgkin's lymphoma [33–36]. In veterinary patients, this method proved to be highly sensitive

**Table 4. SUV max values in organs.**

Organ	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
Liver	10	1.71	3.39	2.6480	.60716
Spleen	10	1.33	2.51	1.9210	.43370
Myocardium	10	1.63	5.78	3.4790	1.35948
Cortex of kidney	10	2.49	5.41	3.8730	1.05205
Salivary gland	9	2.18	6.66	4.6572	1.44825
Lymph nodes	10	1.36	4.70	2.0303	.97479
Primary tumor	6	2.97	12.86	7.7367	3.73684
Solid metastases	4	1.02	8.62	5.656	3.275
Lymph node metastases	3	3.0	4.54	3.9	.77485

Primary tumor measured in patient numbers 2,4,5,8,9,10.

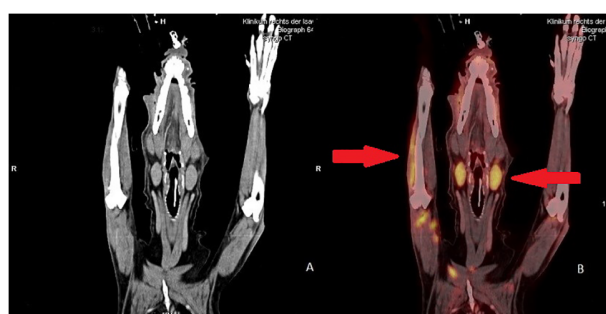
Solid and lymph node (suspected) metastases are defined separately in table.

doi:10.1371/journal.pone.0127800.t004

[9,11,19]. In this study, PET/CT resulted in a significant change in the prognosis and in therapeutic recommendations for the lymphoma patients and is expected to be particularly beneficial in these patients to exclude or to detect systemic disease. For further studies it would be interesting to use 3'-deoxy-3'-[18F]fluoro-thymidine (FLT) tracer instead of FDG as it showed a higher sensitivity in detecting lymphoma in different species [19,37,38].

In dogs with mammary carcinoma, FDG PET/CT was very helpful for evaluation of regional lymph nodes in order to confirm or exclude metastatic disease (Fig 4). The exact evaluation of lymph nodes for metastases before surgery is beneficial for accurate planning of a minimally invasive surgical procedure. Combined PET/CT has proven to provide considerably more information on whether lymph node metastases are present or absent compared to CT imaging alone [39,40]. The results of our study are consistent with this statement. We wanted to show with our study that the analysis of CT data can be simplified greatly with the aid of PET. Tracheobronchial lymph nodes and abdominal lymph nodes, in particular, are visualized more clearly by combined PET/CT than CT alone. This facilitates the evaluation of possible pathological findings at these locations. Abnormalities of internal organs are also better visualized with PET, making it easier to evaluate changes here as well. (Fig 3).

In addition, FDG and FLT PET/CT were described in a dog with a primary bronchial adenocarcinoma [8]. In that case report, the dog was evaluated with PET/CT before and after



**Fig 2. 18F-FDG uptake in a patient with multicentric lymphoma.** (A) Coronal contrast enhanced computer tomography (CT); (B) Coronal 18F-fluoro-2-deoxy-D- glucose (18F-FDG positron emission tomography (PET)/CT) Increased FDG uptake in both retropharyngeal lymph nodes (standardized uptake value (SUV) mean 2.37 and  $2.43 \pm 2.4$ ) as well as intramuscular increased FDG-uptake (SUV mean  $3.04 \pm 1.25$ ).

doi:10.1371/journal.pone.0127800.g002

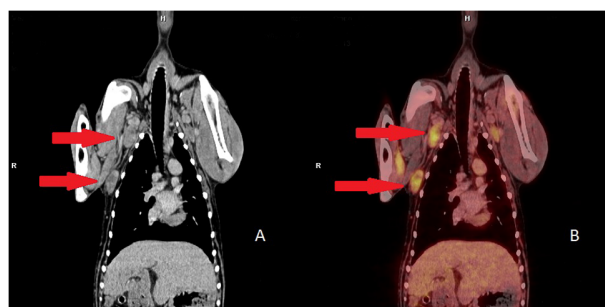


**Fig 3. 18F F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) uptake in a patient with mammary carcinoma and multiple metastases.** (A) Axial contrast enhanced computer tomography (CT); (B) Axial 18F-FDG positron emission tomography (PET)/CT Increased FDG uptake in the primary tumor (SUV mean  $6.92 \pm 1.06$ ), histologically a mammary carcinoma on the mammary gland; hepatomegaly; mass within the spleen with increased 18F-FDG uptake (SUV mean  $2.91 \pm 0.31$ ).

doi:10.1371/journal.pone.0127800.g003

treatment. Both FDG and FLT PET/CT tracers were found to be effective in differentiating tumor tissue from physiologic or reactive tissue. In the present study, FDG PET/CT was also used in a dog with a primary pulmonary tumor. On PET/CT, pulmonary metastatic disease was found, whereas no increased FDG uptake could be demonstrated within the locally draining lymph nodes. In human as well as in veterinary medicine the staging, especially the mediastinal nodal staging, is the most important prognostic factor concerning the median survival time in patients with primary pulmonary carcinoma [41–43]. This finding led to the decision against surgical treatment (e.g. lung lobectomy) despite the lack of mediastinal lymph node metastases. The relatively low FDG uptake in the metastatic lung lesion (SUV max  $1.02 \pm 0.16$ ) compared to the primary tumor (SUV max  $9.40 \pm 1.28$ ) is characteristic for human lung cancer [44]. Even though PET/CT is more accurate in detecting metastases compared to CT alone [45], false-positive findings in PET/CT have to be considered [46]. In this study, the lung lesion (left pulmonary lobe, pars cranialis, dorsally, marginally, about 0.6mm diameter) could be confirmed by X-rays during restaging six months later which proved the PET/CT findings.

In dogs with histiocytic sarcoma ( $n = 1$ ), sertoli cell tumor ( $n = 1$ ) and GIST ( $n = 1$ ), FDG PET/CT showed no indications of metastases although the histologic findings as well as the biologic behavior of the tumor predicted a poor prognosis. Therefore, the follow up treatment was not changed. In human patients with GIST, FDG PET/CT is already widely used for non-invasive staging. A correlation between the degree of malignancy and the intensity of FDG uptake has been demonstrated, so FDG PET/CT provides important prognostic information in



**Fig 4. 18F F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) uptake in a patient with mammary carcinoma and multiple metastases.** (A) Coronal contrast enhanced computer tomography (CT); (B) Coronal 18F-FDG positron emission tomography (PET)/CT Increased FDG uptake in both Inn. axillares (SUV mean  $2.67 \pm 0.77$ ) as well as in a subcutaneous mass (the more caudally located structure) (SUV mean  $4.37 \pm 0.82$ ).

doi:10.1371/journal.pone.0127800.g004

this tumor type. FDG PET/CT has also proven to be helpful for evaluation of the response to treatment and early recognition of tumor recurrence in patients with GIST [47–49]. However, FDG uptake in human GISTs was reported to vary widely [50]. Negative, low, or intensive FDG uptake can occur. In the present study, FDG PET/CT was performed in the patient after surgical resection of a GIST. Therefore, a comparison with pre-treatment values was not possible, nor was evaluation of the primary tumor possible.

In human medicine, there are only a small number of reports on FDG PET/CT in patients with a Sertoli cell tumor [51] or histiocytic sarcoma. Increased uptake was reported to be measured in the mass themselves as well as in metastatic lymph nodes [52]. In addition there is one case report with a FDG PET in a canine intracranial histiocytic sarcoma [16]. These case reports indicate that FDG PET/CT might be valuable for early detection and staging of testicular tumors and histiocytic sarcoma in human as well as in veterinary medicine.

These cases should illustrate the possible consequences of staging by FDG PET/CT in canine patients as well as the comparable and transferable results in human and veterinarian patients with spontaneously occurring cancer.

Limitations of the study are the small number of patients that precluded statistical evaluation of the results and the heterogeneous patient population including various tumor types and dogs with and without prior treatment of their tumors which precluded a direct comparison with other imaging methods for staging. Some dogs underwent surgical resection of their primary tumor before FDG PET/CT. In these cases, FDG PET/CT evaluation of the primary tumor was not possible. In patients with incompletely resected primary tumors, the FDG uptake at the site of surgery might have been compromised by physiologic postoperative local reactions.

## Conclusion

In conclusion, the results of this pilot study indicate that FDG PET/CT in dogs with previously described malignancies can be a promising technique for the staging of dogs with specific cancers and a very useful tool for individual adaptation of treatment and prognosis. The interpretation and evaluation of the FDG PET/CT values shows similar advantages and restraints as in human patients. Thus, it appears to be plausible for the canine tumor patient to be able to serve as a model for diagnostic and therapeutic studies of human cancer in the future. However, clinical signs of the patient as well as the biologic behavior of various tumor types have to be considered when interpreting the data obtained by FDG PET/CT. This is required for correct interpretation of increased FDG uptake and for establishing a correlation with an underlying disease process. Further studies to evaluate the sensitivity and specificity of this method as well as the differentiation of more specific tracers for oncologic PET/CT in dogs are necessary. Although the imaging with FDG PET/CT is not a new method in human medicine, this study should draw interest to dogs as an animal model for further comparative studies.

## Acknowledgments

We thank Dr. Korbinian Pieper for this clinical encouragement. As well as we thank Coletta Kruschke and Stefanie Wurster for their excellent technical and medical assistance. Equally, we thank Wolfgang Götschel for image editing. Finally, we thank all the patient owners who participated in the study.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CB JH MCW AML MS. Performed the experiments: SS NK JB AKvT EF. Analyzed the data: AJB AB SS. Contributed reagents/materials/analysis tools: EF CB JB AKvT JH MS. Wrote the paper: SS SL AJB JB CB.

## References

1. Adams VJ, Evans KM, Sampson J, Wood JL (2010) Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *J Small Anim Pract* 51: 512–524. doi: [10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x) PMID: [21029096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21029096/)
2. Weber WA, Avril N, Schwaiger M (1999) Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol* 175: 356–373. PMID: [10481766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10481766/)
3. Weber WA, Schwaiger M, Avril N (2000) Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol* 27: 683–687. PMID: [11091112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11091112/)
4. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ (2001) Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol* 2: 157–164. PMID: [11902566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11902566/)
5. Eubank WB, Mankoff DA, Schmiedl UP, Winter TC 3rd, Fisher ER, Ohlsen AB, et al. (1998) Imaging of oncologic patients: benefit of combined CT and FDG PET in the diagnosis of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 171: 1103–1110. PMID: [9763005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763005/)
6. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW (2007) PET/CT: form and function. *Radiology* 242: 360–385. PMID: [17255408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255408/)
7. Leblanc AK, Miller AN, Galyon GD, Moyers TD, Long MJ, Stuckey AC, et al. (2012) Preliminary evaluation of serial (18) FDG-PET/CT to assess response to toceranib phosphate therapy in canine cancer. *Vet Radiol Ultrasound* 53: 348–357. doi: [10.1111/j.1740-8261.2012.01925.x](https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2012.01925.x) PMID: [22360684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22360684/)
8. Ballegeer EA, Forrest LJ, Jeraj R, Mackie TR, Nickles RJ (2006) PET/CT following intensity-modulated radiation therapy for primary lung tumor in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 47: 228–233. PMID: [16553158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16553158/)
9. LeBlanc AK, Jakoby BW, Townsend DW, Daniel GB (2009) 18FDG-PET imaging in canine lymphoma and cutaneous mast cell tumor. *Vet Radiol Ultrasound* 50: 215–223. PMID: [19400472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19400472/)
10. LeBlanc AK, Wall JS, Morandi F, Kennel SJ, Stuckey A, Jacobi B, et al. (2009) Normal thoracic and abdominal distribution of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (18FDG) in adult cats. *Vet Radiol Ultrasound* 50: 436–441. PMID: [19697611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19697611/)
11. Larson SM, Weiden PL, Grunbaum Z, Kaplan HG, Rasey JS, Graham MM, et al. (1981) Positron imaging feasibility studies. II: Characteristics of 2-deoxyglucose uptake in rodent and canine neoplasms: concise communication. *J Nucl Med* 22: 875–879. PMID: [6974768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6974768/)
12. Stroup SP, Kane CJ, Farchshchi-Heydari S, James CM, Davis CH, Wallace AM, et al. (2012) Preoperative sentinel lymph node mapping of the prostate using PET/CT fusion imaging and Ga-68-labeled tilmanocept in an animal model. *Clin Exp Metastasis* 29: 673–680. doi: [10.1007/s10585-012-9498-9](https://doi.org/10.1007/s10585-012-9498-9) PMID: [22714690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22714690/)
13. Lee MS, Lee AR, Jung MA, Lee IH, Choi JH, Chung HW, et al. (2010) Characterization of physiologic 18F-FDG uptake with PET-CT in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 51: 670–673. PMID: [21158245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21158245/)
14. Hansen AE, Kristensen AT, Law I, McEvoy FJ, Kjaer A, Engelholm SA (2012) Multimodality functional imaging of spontaneous canine tumors using 64Cu-ATSM and 18FDG PET/CT and dynamic contrast enhanced perfusion CT. *Radiother Oncol* 102: 424–428. doi: [10.1016/j.radonc.2011.10.021](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.10.021) PMID: [22119225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119225/)
15. Hansen AE, McEvoy F, Engelholm SA, Law I, Kristensen AT (2011) FDG PET/CT imaging in canine cancer patients. *Vet Radiol Ultrasound* 52: 201–206. doi: [10.1111/j.1740-8261.2010.01757.x](https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01757.x) PMID: [21388475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388475/)
16. Kang BT, Park C, Yoo JH, Gu SH, Jang DP, Kim YB, et al. (2009) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of primary intracranial histiocytic sarcoma in a dog. *J Vet Med Sci* 71: 1397–1401. PMID: [19887750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19887750/)
17. Page RL, Garg PK, Garg S, Archer GE, Bruland OS, Zalkutsky MR (1994) PET imaging of osteosarcoma in dogs using a fluorine-18-labeled monoclonal antibody Fab fragment. *J Nucl Med* 35: 1506–1513. PMID: [8071702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8071702/)
18. LeBanc AK, Jakoby B, Townsend DW, Daniel GB (2008) Thoracic and abdominal organ uptake of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (18FDG) with positron emission tomography in the normal dog. *Vet Radiol Ultrasound* 49: 182–188. PMID: [18419002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419002/)
19. Lawrence J, Vanderhoek M, Barbee D, Jeraj R, Tumas DB, Vail DM (2009) Use of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine PET/CT for evaluating response to cytotoxic chemotherapy in dogs with non-Hodgkin's lymphoma. *Vet Radiol Ultrasound* 50: 660–668. PMID: [19999354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19999354/)
20. Khanna C, Lindblad-Toh K, Vail D, London C, Bergman P, Barber L, et al. (2006) The dog as a cancer model. *Nat Biotechnol* 24: 1065–1066. PMID: [16964205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16964205/)
21. Paoloni M, Khanna C (2008) Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nat Rev Cancer* 8: 147–156. doi: [10.1038/nrc2273](https://doi.org/10.1038/nrc2273) PMID: [18202698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202698/)



22. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, Kamal M, et al. (2005) Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438: 803–819. PMID: [16341006](#)
23. Vail DM, MacEwen EG (2000) Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest* 18: 781–792. PMID: [11107448](#)
24. Hansen K, Khanna C (2004) Spontaneous and genetically engineered animal models; use in preclinical cancer drug development. *Eur J Cancer* 40: 858–880. PMID: [15120042](#)
25. Craig LE, Julian ME, Ferracone JD (2002) The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. *Vet Pathol* 39: 66–73. PMID: [12102220](#)
26. Trim CM (1983) Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *Am J Vet Res* 44: 329–331. PMID: [6830022](#)
27. Ionut V, Kirkman EL, Bergman RN (2004) Investigation of the effect of acepromazine on intravenous glucose tolerance tests in dogs. *Am J Vet Res* 65: 1124–1127. PMID: [15334847](#)
28. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, et al. (1990) A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med* 17: 127–129. PMID: [2279492](#)
29. Raj P, Kaman L, Singh R, Dahyia D, Bhattacharya A, Bal A (2013) Sensitivity and specificity of FDG PET-CT scan in detecting lymph node metastasis in operable periamputary tumours in correlation with the final histopathology after curative surgery. *Updates Surg* 65: 103–107. doi: [10.1007/s13304-013-0205-4](#) PMID: [23504604](#)
30. Akgul AG, Liman ST, Topcu S, Yuksel M (2014) False positive PET scan deserves attention. *J BUON* 19: 836–841. PMID: [25261676](#)
31. Rashid RM (2013) Analysis of clinical and histologic correlations in alopecia areata and telogen effluvium: adversities in alopecia pattern mimicry. *Cutis* 91: 141–144. PMID: [23617085](#)
32. Torihara A, Nakamura S, Kubota K, Makino T, Okochi K, Shibuya H (2013) Can dual-time-point 18F-FDG PET/CT differentiate malignant salivary gland tumors from benign tumors? *AJR Am J Roentgenol* 201: 639–644. doi: [10.2214/AJR.12.10395](#) PMID: [23971458](#)
33. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. (2006) Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 91: 482–489. PMID: [16585015](#)
34. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, et al. (1998) Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 9: 1117–1122. PMID: [9834825](#)
35. Munker R, Glass J, Griffith LK, Sattar T, Zamani R, Heldmann M, et al. (2004) Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 15: 1699–1704. PMID: [15520074](#)
36. Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Malkowski B, Kulikowski W, Subocz E, et al. (2015) Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56: 377–382. doi: [10.3109/10428194.2014.919635](#) PMID: [24794802](#)
37. Herrmann K, Wieder HA, Buck AK, Schoffel M, Krause BJ, Fend F, et al. (2007) Early response assessment using 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine-positron emission tomography in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 13: 3552–3558. PMID: [17575218](#)
38. Wagner M, Seitz U, Buck A, Neumaier B, Schultheiss S, Bangerter M, et al. (2003) 3'-[18F]fluoro-3'-deoxythymidine ([18F]-FLT) as positron emission tomography tracer for imaging proliferation in a murine B-Cell lymphoma model and in the human disease. *Cancer Res* 63: 2681–2687. PMID: [12750297](#)
39. Bombardieri E, Crippa F (2001) PET imaging in breast cancer. *Q J Nucl Med* 45: 245–256. PMID: [11788817](#)
40. Song BI, Lee SW, Jeong SY, Chae YS, Lee WK, Ahn BC, et al. (2012) 18F-FDG uptake by metastatic axillary lymph nodes on pretreatment PET/CT as a prognostic factor for recurrence in patients with invasive ductal breast cancer. *J Nucl Med* 53: 1337–1344. doi: [10.2967/jnumed.111.098640](#) PMID: [22870824](#)
41. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. (2007) ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 32: 1–8. PMID: [17448671](#)
42. McNeil EA, Ogilvie GK, Powers BE, Hutchison JM, Salman MD, Withrow SJ, et al. (1997) Evaluation of prognostic factors for dogs with primary lung tumors: 67 cases (1985–1992). *J Am Vet Med Assoc* 211: 1422–1427. PMID: [9394893](#)

43. Ogilvie GK, Haschek WM, Withrow SJ, Richardson RC, Harvey HJ, Henderson RA, et al. (1989) Classification of primary lung tumors in dogs: 210 cases (1975–1985). *J Am Vet Med Assoc* 195: 106–108. PMID: [2547742](#)
44. Rauscher I, Eiber M, Furst S, Souvatzoglou M, Nekolla SG, Ziegler SI, et al. (2014) PET/MR imaging in the detection and characterization of pulmonary lesions: technical and diagnostic evaluation in comparison to PET/CT. *J Nucl Med* 55: 724–729. doi: [10.2967/jnumed.113.129247](#) PMID: [24652827](#)
45. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC (2003) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123: 137S–146S. PMID: [12527573](#)
46. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, Park JA, Valk PE, Pound TR, et al. (2000) Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 70: 1154–1159; discussion 1159–1160. PMID: [11081861](#)
47. Valls-Ferrusola E, Garcia-Garzon JR, Ponce-Lopez A, Soler-Peter M, Fuertes-Cabero S, Moragas-Solanes M, et al. (2012) Patterns of extension of gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib (Gleevec(R)) by 18F-FDG PET/CT. *Rev Esp Enferm Dig* 104: 360–366. PMID: [22849497](#)
48. Park JW, Cho CH, Jeong DS, Chae HD (2011) Role of F-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Gastric GIST: Predicting Malignant Potential Pre-operatively. *J Gastric Cancer* 11: 173–179. doi: [10.5230/jgc.2011.11.3.173](#) PMID: [22076223](#)
49. Gayed I, Vu T, Iyer R, Johnson M, Macapinlac H, Swanston N, et al. (2004) The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 45: 17–21. PMID: [14734662](#)
50. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Mochiki E, Asao T, Kuwano H, et al. (2005) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg* 29: 1429–1435. PMID: [16222452](#)
51. Ozulker T, Ozpacaci T, Ozulker F, Ozekici U, Bilgic R, Mert M (2010) Incidental detection of Sertoli-Leydig cell tumor by FDG PET/CT imaging in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Ann Nucl Med* 24: 35–39. doi: [10.1007/s12149-009-0321-x](#) PMID: [19957213](#)
52. Makis W, Ciarallo A, Derbekyan V, Lisbona R (2011) Histiocytic sarcoma involving lymph nodes: imaging appearance on gallium-67 and F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 36: e37–38. doi: [10.1097/RLU.0b013e3182173979](#) PMID: [21552013](#)



## **IV. DISKUSSION**

Die PET/CT stellt in der Veterinärmedizin, im Gegensatz zur Humanmedizin, eine bisher noch wenig eingesetzte Bildgebungsmethode dar. Jedoch gewinnt sie in den vergangenen Jahren auch hier zunehmend an Bedeutung (LEBLANC et al., 2008; LEBLANC et al., 2009; HANSEN et al., 2011; LEBLANC and PEREMANS, 2014).

Ziel dieser Studie war es, den Nutzen einer PET/CT beim individuellen onkologischen Patienten im klinischen Alltag zu evaluieren und den Einfluss auf das weitere Therapieprotokoll darzulegen.

In den folgenden Unterpunkten werden die einzelnen Abschnitte des Papers kritisch diskutiert. Eine zusammenfassende Diskussion der Studienergebnisse wird am Ende des Manuskripts aufgeführt.

### **4.1. Material und Methoden**

Alle Methoden, wie die PET/CT, und Substanzen, z.B. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt und eingesetzt wurden, wurden von der Regierung Oberbayern geprüft und als kein Tierversuch deklariert (Aktenzeichen 55.2.1.54-2532.2-21-12).

#### **4.1.1. Patientenpopulation**

In die Studie eingeschlossen wurde Hunde, unabhängig von Alter und Geschlecht, die zwischen August 2012 und Januar 2013 als Patienten in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU in der Abteilung Onkologie vorstellig wurden. Voraussetzung für die Studienaufnahme war ein mittels FNA, True-Cut-Biopsie oder Exzisionsbiopsie diagnostizierter maligner Tumor.

Wie bereits beschrieben und in Tabelle 1 einzusehen ist, handelt es sich bei den untersuchten Tumoren um ein histiozytäres Sarkom, vier Mammatumoren, zwei Lymphome, einen primären Lungentumor, einen gastrointestinalen Stromatumor und einen Sertolizelltumor. Die aufgenommen Patienten unterschieden sich nicht nur in der Tumor-Art, sondern auch durch ihre Vorbehandlungen. Diese Variabilität

der Patientenpopulation ist äußerst kritisch zu diskutieren.

#### **4.1.2. Voruntersuchung**

Sobald die Studienaufnahme aus medizinischer Sicht heraus indiziert war und auch der Patientenbesitzer dieser zugestimmt hatte, wurden die notwendigen Voruntersuchungen eingeleitet. Darunter befand sich eine vollständige klinische Untersuchung, eine komplette Blutanalyse mit Serumprofil und Differentialblutbild, sowie ein Thoraxröntgen in einer Ebene, rechts anliegend latero-lateral. Diese Untersuchungen wurden nicht im Rahmen eines Stagings vorgenommen, sondern dienten als präanästhetische Untersuchung zur Einschätzung des Narkoserisikos.

Bei den konventionellen Bildgebungs-Methoden, die derzeit in der Tiermedizin zum Staging angewandt werden, handelt es sich um Thoraxröntgen in drei Ebenen zur Abklärung von Metastasen im Lungenparenchym und Mediastinum, sowie ein Ultraschall vom Abdomen. Je nach Bedarf werden diese Untersuchungen von einem CT und/oder MRT ergänzt (TAEYMANS et al., 2013).

Speziell bei kaninen Mastzelltumoren werden zusätzlich zytologische Proben aus der Leber und Milz entnommen, da die weitere Therapieplanung wesentlich davon abhängt, ob es sich um einen lokalen oder bereits systemischen Prozess handelt. Hierbei erwies sich die Bildgebung einzelner Organe oder Lymphknoten häufig als unauffällig, während sich in der zytologischen Untersuchung die Metastasierung bereits bestätigt hat (STEFANELLO et al., 2009; BOOK et al., 2011).

Das Staging im Rahmen dieser Studie wurde durch die Ganzkörper [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT, die sogenannte „whole body PET/CT“, ersetzt, welche sich in der Humanmedizin bereits als Staging-Methode bewährt hat. Die Begründung basierte u.a. auf der Tatsache, dass eine Ganzkörper CT beim Hund zum Nachweis von Metastasen in der Lunge sicherer ist als ein Thoraxröntgen (CHALMERS and BEST, 1991; EBERLE et al., 2011; NIESTEROK et al., 2013). Ebenso ergab eine frühere Studie, dass bis zu einem Gewicht von 25 kg Ultraschall und CT vom Abdomen zur Bewertung gleichwertig sind. Dagegen erwies sich die CT ab einem Gewicht von 25 kg als sensitiver im Vergleich zum Ultraschall (FIELDS et al., 2012).

Kritisch zu betrachten ist diese minimal gehaltene Voruntersuchung insofern, als dass bei der Auswertung die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Befunde mit denen des Ultraschalls und Thoraxröntgens nicht verglichen werden konnten. In zukünftigen Studien könnte dies berücksichtigt und die Datenanalyse durch einen Vergleich dieser Bildgebungsmethoden optimiert werden.

#### **4.1.3. Durchführung**

Die PET/CT Untersuchung wurde maximal eine Woche nach der präanästhetische Voruntersuchung im Klinikum Rechts der Isar durchgeführt. Die Betreuung der Patienten vor und nach der Untersuchung fand in einem speziell für die Tierpatienten eingerichteten und nach den aktuellen Strahlenschutzrichtlinien genehmigten Untersuchungsraum statt. Für die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT wurden die Hunde narkotisiert in die nuklearmedizinische Abteilung des Klinikums transportiert, vor Ort je nach Tumorlokalisation gelagert und unmittelbar post Scan wieder zurücktransportiert.

Alle Hunde haben die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung ohne ernsthafte Komplikationen überstanden und konnten drei Stunden post [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Injektion, entsprechend der Strahlenschutzverordnung, wieder entlassen und den Patientenbesitzern übergeben werden.

##### **4.1.3.1. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Injektion**

Sechzig Minuten vor Scan-Beginn wurde der radioaktive Tracer [ $^{18}\text{F}$ ]FDG intravenös verabreicht. In der Literatur wurde bisher eine Konzentration von 5-10 MBq/kg beschrieben.

Um die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Dosis in dieser Studie möglichst einheitlich zu gestalten, wurde die Aktivitäts-Konzentration nach den Empfehlungen der „Pediatric Task Group“ der „European Association of Nuclear Medicine“ für Kinder errechnet. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Aktivität 150 bis 370 MBq, wobei zur Klärung von onkologischen Fragestellungen eine Dosierung von bis zu 500 MBq erforderlich sein kann. Bei Kindern, die eine deutlich geringere Körpergröße und

Körpergewicht aufweisen, wird die Dosis nach der unten stehenden Formel errechnet, wobei der Faktor aus der Tabelle der „Pediatric Task Group“ entnommen wird (siehe Tabelle 1) (PIEPSZ et al., 1990).

$$\text{MBq (Kind bzw. Hund)} = 370 [\text{MBq}] \times \text{Faktor für Körpergewicht}$$

Tabelle 1:

Empfehlung der „Pediatric Task Group“ der „European Association of Nuclear Medicine“ (PIEPSZ et al., 1990)

3 kg = 0.10	22 kg = 0.50	42 kg = 0.78
4 kg = 0.14	24 kg = 0.53	44 kg = 0.80
6 kg = 0.19	26 kg = 0.56	46 kg = 0.82
8 kg = 0.23	28 kg = 0.58	48 kg = 0.85
10 kg = 0.27	30 kg = 0.62	50 kg = 0.88
12 kg = 0.32	32 kg = 0.65	52 – 54 kg = 0.90
14 kg = 0.36	34 kg = 0.68	56 – 58 kg = 0.92
16 kg = 0.40	36 kg = 0.71	60 – 62 kg = 0.96
18 kg = 0.44	38 kg = 0.73	64 – 66 kg = 0.98
20 kg = 0.46	40 kg = 0.76	68 kg = 0.99

Für zukünftige Studien wäre es von Vorteil, weiterhin die Errechnung der Aktivitäts-Konzentration einheitlich zu gestalten. Dadurch werden die erworbenen Daten (SUV) für den einzelnen Patienten und die Patienten untereinander vergleichbar.

#### 4.1.3.2. Anästhesie

Durch die präanästhetische Untersuchung konnte das Narkoserisiko für die

einzelnen Patienten mittels den Empfehlungen der „American Society of Anaesthesiologists“, der sogenannten ASA-Klassifikation, eingestuft werden. Aufgenommen wurden zur Wahrscheinlichkeitsminimierung eines Narkosezwischenfalls nur Patienten, die in der ASA-Klassifikation in die Kategorie I-III eingeteilt wurden. Hunde mit einer höheren ASA-Gruppierung, sowie brachycephale Rassen wurden wegen des erhöhten Narkoserisikos aus der Studie ausgeschlossen.

Prämediziert wurden alle Hunde bis auf eine Ausnahme mit Butorphanol i.v. (0.2 mg/kg). Der erste Patient dagegen wurde mit Azepromazin allein sediert (0.2 mg/kg), was allerdings nicht zu der erwünschten Sedation führte. Beide Medikamente nehmen bekanntermaßen keinen Einfluss auf den Blutglukosespiegel und wurden daher als Prämedikation ausgewählt (TRIM, 1983; IONUT et al., 2004).

Die Narkose wurde bei allen Hunde mit Propofol 1% i.v. (4-6 mg/kg) eingeleitet und mit Propofol 2% i.v. mittels Pefusor (4-6 mg/kg/h) aufrechterhalten.

Der Einfluss unterschiedlicher Anästhetika auf den SUV wurde bereits beim Schwein beschrieben (LEE et al., 2012). Diese Studie zeigt, dass für einen Vergleich der Daten dieselbe Anästhesie verwendet werden sollte. Für einen internationalen Datenaustausch und -vergleich wäre es sicherlich von Vorteil, sich auf ein einheitliches Narkoseprotokoll zu einigen. Insbesondere aber bei der Datenauswertung eines individuellen Patienten zur Therapiekontrolle oder im Rahmen eines Restagings ist dies bei zukünftigen Studien unbedingt zu beachten.

#### 4.1.3.3. Katheterisierung

Der Hauptausscheidungsweg von [ $^{18}\text{F}$ ]FDG ist der Harntrakt. Zu Beginn der Studie war geplant, alle Hunde zu katheterisieren, was sich im Laufe der Studie bei den weiblichen Tieren als schwierig herausstellte. Eine der Hündinnen entwickelte post Katheterisierung eine bakterielle Zystitis, welche antibiotisch erfolgreich behandelt wurde. Diese Komplikation stand in keinem Verhältnis zu der durchgeführten Diagnostik, weshalb bei den folgenden weiblichen Tieren auf eine Katheterisierung verzichtet wurde.

#### 4.1.3.4. Probenentnahme

Die Probenentnahme post [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Scan war der limitierende Faktor dieser Studie. Unmittelbar post [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT wurden die Daten in Zusammenarbeit mit einem Facharzt der Nuklearmedizin und Radiologie angesehen und interpretiert. Bei auffälligen Läsionen, die entweder vermehrt Kontrastmittel oder [ $^{18}\text{F}$ ]FDG anreicherten, hätte somit unmittelbar im Anschluss eine Gewebeprobe entnommen werden können, um die Anreicherung durch eine histopathologische Untersuchung der Probe zu bestätigen oder auszuschließen. Bei einem Teil der Patienten hätte die Gewebeprobe nicht ohne invasiven Eingriff entnommen werden können, weshalb auf diese vorerst verzichtet wurde.

Die Patientenbesitzer der beiden Lymphom-Patienten lehnten auch im Nachhinein eine derartige Probenentnahme kategorisch ab, was bei beiden Patienten zu keiner eindeutigen Diagnosestellung, sondern lediglich zu einer Verdachtsdiagnose führte.

Bei drei Hunden wurde der Tumor bereits vor der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT chirurgisch entfernt. Bei dem Patienten mit primärem Lungentumor wäre eine Gewebeprobe nur CT-gesteuert oder durch eine Thorakotomie möglich gewesen, wurde jedoch vom Besitzer abgelehnt.

Lediglich bei den verbleibenden vier Patienten mit Mammatumoren konnte durch die chirurgische Entfernung der Tumoren eine histopathologische Untersuchung der Proben erfolgen.

Bei zukünftigen Studien sollte eine schriftliche Einverständniserklärung für eine Biopsie von den Besitzern vorliegen, um eine derartige Limitation von vorneherein auszuschließen.

#### 4.1.3.5. Auswertung

Wie in Punkt 4.1.3.4. bereits kurz angesprochen, fand eine erste Datenanalyse unmittelbar nach der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT statt. Dabei wurde nach auffälligen Strukturen gesucht, welche vermehrt Kontrastmittel oder [ $^{18}\text{F}$ ]FDG anreicherten.

Die eigentliche Datenauswertung erfolgte erst im Nachhinein, in Zusammenarbeit des Facharztes für Nuklearmedizin und Radiologie sowie eines veterinärmedizinischen Radiologen. Dabei wurden der Primärtumor, regionale und periphere Lymphknoten sowie abdominale und thorakale Organe jeweils einzeln in

CT, PET und PET/CT nach einer 5-Punkte-Skala beurteilt. 1 entsprach dabei „definitiv benigne“ und 5 „definitiv maligne“, die Punkte dazwischen jeweils eine Abschwächung dessen. Diese Art der Auswertung wird routinemäßig in der Nuklearmedizin angewandt, wobei hier zum Teil lediglich 3- oder 4-Punkte-Skalen oder in umgekehrter Reihenfolge verwendet werden (LEBLANC et al., 2009; AL-IBRAHEEM et al., 2012; SOUVATZOGLOU et al., 2013; MARCUS C. et al., 2014).

Ausgeschlossen von der Auswertung und insbesondere der SUV-Messung, wurden der obere sowie der untere Harntrakt, die Gallenblase, Blutgefäße und das Gehirn, aufgrund ihrer physiologischen und damit aus onkologischer Sicht nicht beurteilbaren hohen [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung (HANSEN et al., 2011).

#### **4.2. Ergebnisse**

Bei den in der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT untersuchten Hunden handelt es sich um individuelle Patienten mit unterschiedlichem Signalement, Tumoren und Vorbehandlungen. Die einzelnen Hunde wurden ausgesucht und in die Studie aufgenommen, weil bei ihnen die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT ein verbessertes Staging und damit auch ein optimiertes Patientenmanagement versprach. Aufgrund der noch wenigen Berichte in der Tiermedizin fanden sich in dieser Studie Tumore, die beim Hund bisher noch nicht beschrieben wurden, hingegen in der Humanmedizin schon. Die Ergebnisse wurden daher basierend auf der komparativen Medizin nach den humanmedizinischen Berichten oder Studien beurteilt.

Die Variabilität der Tumorarten erschwerte die Einteilung in eine bzw. mehrere Patientengruppen, was als einer der größten Kritikpunkte angesehen wurde. Allerdings war der Gedanke zu Beginn dieser Studie, den Nutzen einer [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT im klinischen Alltag bei onkologischen kaninen Patienten zu bewerten.

Das Signalement sowie die bereits stattgefundene Vorbehandlung der Patienten finden sich aufgelistet in Table 1 in der oben eingefügten Publikation. Ebenso ist dort in Table 2 in das weitere Therapiemanagement der einzelnen Patienten nach der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT einzusehen.

#### 4.2.1. Histiozytäres Sarkom

Der Table 1 ist zu entnehmen, dass es sich bei Patient Nummer 1 bzw. 8 um einen Hund mit einem bereits chirurgisch entfernten histiozytären Sarkom an der linken Hintergliedmaße Phalanx 1 handelt. Dieser war auch der einzige Patient, der zweimal, innerhalb von drei Monaten, zur Therapiekontrolle einer [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung unterzogen wurde. Weder beim ersten noch beim zweiten Scan bestand der Verdacht auf eine bereits stattgefundene Metastasierung. Aus dem Jahre 2009 existiert ein Fallbericht, in dem ein intrakranielles histiozytäres Sarkom sowohl mittels MRT als auch [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET dargestellt werden konnte (KANG et al., 2009). Auch in der Humanmedizin wird von einer gelungenen Darstellung eines histiozytären Sarkoms, einschließlich einer bereits stattgefundenen Metastasierung in den axillären Lymphknoten, mittels PET/CT berichtet (MAKIS et al., 2011). Ausgehend von diesem Hintergrundwissen wurde nach dem ersten Scan eine medikamentöse Therapie mit CCNU ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) alle drei Wochen angeraten. Die zweite [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung fand als Restaging bzw. Therapiekontrolle drei Monate im Anschluss statt. Im Falle einer Metastasierung sollte die medikamentöse Therapie fortgesetzt werden, wohingegen sie bei einem unauffälligen Befund aufgrund der dreifach erhöhten Leberwerte, die als Folgeerscheinung der Therapie aufgetreten sind, abgesetzt werden sollte. Entsprechend der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Ergebnisse wurde die medikamentöse Therapie eingestellt. Sechs Monate später, bereits nach Abschluss der Studie, wurde bei diesem Patienten ein Rezidiv unmittelbar proximal des resezierten Tumors sowie im regionalen Lymphonodus popliteus mittels FNA diagnostiziert. Es lässt sich folglich diskutieren, ob im Falle einer frühzeitigen Therapiekontrolle mittels [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT das Rezidiv früher hätte festgestellt werden können. Durch die anschließende palliative Strahlentherapie und Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie hätte man durch Rezidiv-Früherkennung möglicherweise die Lebenserwartung des Patienten verlängern können. Um diese Vermutung verifizieren zu können, wäre es in zukünftigen Studien möglich, derartig schnell metastasierende Tumoren regelmäßig und engmaschig mittels PET/CT zu kontrollieren, um ein Rezidiv gegebenenfalls frühzeitig erkennen zu können. Knapp ein Jahr nach Diagnosestellung musste der Patient wegen seines schlechten Allgemeinbefindens euthanasiert werden.



#### **4.2.2. Mammatumor**

Die Patienten Nummer 2, 5, 9 und 10 hatten alle vier einen Mammatumor. Eine FNA wurde bei keinem der Patienten zuvor entnommen, da es sich i.d.R. um Mischtumoren handelt, was eine eindeutige zytologische Diagnosestellung erschwert (CASSALI et al., 2007; SIMON et al., 2009). Ausschlaggebend für die Prognose sind die Größe des Primärtumors sowie die Lymphknotenbeteiligung. Der Lymphabfluss ist allerdings schwer vorherzusagen und kann sowohl ipsi- als auch kontralateral stattfinden (PEREIRA et al., 2003; PEREIRA et al., 2008; PATSIKAS and DESSIRIS., 1996 Part I und Part II).

Mit Ausnahme des Patienten Nummer 10 besaßen die Primärtumoren eine Größe von unter 3 cm, was eine signifikant bessere Prognose mit sich zieht (MACEWEN et al., 1985). Ziel der [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT war es den Primärtumor sowie ggf. bereits beteiligte Lymphknoten mittels der [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT darstellen zu können, um eine optimierte OP-Planung mit einer chirurgischen Entfernung beteiligter Strukturen zu ermöglichen. Lediglich bei Patient Nummer 10 konnte eine vermehrte [<sup>18</sup>F]FDG Anreicherung in regionalen sowie peripheren Lymphknoten in der [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT festgestellt werden, wobei dies bei einem Durchmesser des Primärtumors von über 10 cm zu erwarten war. Aufgrund der daraus resultierenden schlechten Prognose (RUTTEMAN et al., 2001) und des notwendigen invasiven Eingriffs zur chirurgischen Entfernung sahen die Patientenbesitzer von einer weiteren Behandlung ab. Dieser Patient verstarb ca. 4 Monate nach der [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT an seinem Tumor, während sich die verbleibenden drei Hunde zum Zeitpunkt des Schreibens bei guter Gesundheit befanden und kein Hinweis auf ein Rezidiv oder erneuten Mammatumor bestand.

#### **4.2.3. Lymphom**

Patient Nummer 8 wurde vorstellig wegen intermittierend auftretender Epistaxis. Mittels Rhinoskopie wurde ein nasales blastisches Lymphom diagnostiziert. Therapie der Wahl bei diesem Patienten war eine kurative Strahlentherapie des Primärtumors sowie der regionalen Lymphknoten, wobei es sich in diesem Fall um die Lymphonodi retropharyngeales handelte. Lymphozyten sind in besonderem Maße strahlensensitiv (FERTIL and MALAISE, 1985) und es kommt nach Strahlenexposition zur Apoptose oder einem Mitose-assoziierten Zelltod (BUMP

et al., 1994). In der Humanmedizin wird die Strahlentherapie zur Behandlung des Non-Hodgkins-Lymphom bereits vielversprechend eingesetzt (YAHALOM, 1999), sowohl singular als auch in Kombination mit einer Chemotherapie (VOSE, 1998).

Der Grund für eine [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT bei diesem Patienten war es, zwischen einem lokalen und einem bereits systemischen Prozess zu unterscheiden, wobei letzteres eine Chemotherapie im Anschluss der kurativen Strahlentherapie zur Folge gehabt hätte. Bei der Auswertung der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Daten ergab sich der Verdacht auf ein multizentrisches Lymphom mit Beteiligung der mediastinalen Lymphknoten. Eine Gewebeentnahme zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose wäre ohne invasiven oder CT-gesteuerten Eingriff nicht möglich gewesen. Im Anschluss zur kurativen Strahlentherapie wurde auf Wunsch der Besitzer keine anschließende Chemotherapie durchgeführt.

Einige Wochen nach Abschluss der Studie wurde auf Nachfrage ein zunehmend schlechteres Allgemeinbefinden vermerkt und auch die FNA der Lymphonodi mandibulares des Haustierarztes ergaben den zytologischen Verdacht auf ein blastisches Lymphom. Die Ergebnisse der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT wiesen bereits vor einer klinischen Symptomatik auf einen systemischen Prozess hin. Die angeratene Chemotherapie hätte u.U. die Lebenserwartung verlängern können.

Eine ganz ähnliche Situation lag bei Patient Nummer 3 vor. Dieser wurde vorstellig wegen intermittierend auftretender Dyspnoe und Tussis. Während der Laryngoskopie fiel eine ca. 0,5 cm große Umfangsvermehrung im Larynxbereich auf, welche chirurgisch entfernt wurde. Nach histopathologischer Untersuchung wurde ein blastisches Lymphom diagnostiziert. Nebebefund der Laryngoskopie war ein Trachealkollaps, der die klinische Symptomatik erklärte. Ziel der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT bei diesem Fall war es ebenfalls, einen systemischen Prozess nachweisen bzw. auszuschließen zu können. Direkt im Anschluss der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT bestand der dringende Verdacht auf ein multizentrisches Lymphom aufgrund der erhöhten [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung sowohl in regionalen sowie in peripheren Lymphknoten als auch in subkutanen Umfangsvermehrungen. Die Patientenbesitzerin verweigerte die Gewebeentnahme entsprechender Stellen ebenso wie eine anschließende Chemotherapie. Wenige Wochen nach der

[<sup>18</sup>F]FDG PET/CT konnte telefonisch ermittelt werden, dass eine multiple Lymphknotenvergrößerung sowie eine Größenzunahme der oben erwähnten subkutanen Umfangsvermehrung stattgefunden hatte. Der Patient verstarb, ohne dass weitere diagnostische oder therapeutische Schritte eingeleitet worden wären. Auch hier lässt sich vermuten, dass durch einen frühzeitigen Therapiebeginn, noch vor dem Eintritt des klinischen Bildes eines multizentrischen Lymphoms, die Lebenserwartung des Patienten hätte verlängert werden können.

#### **4.2.4. Primärer Lungentumor**

Patient Nummer 4 wurde primär vorstellig im Notdienst der Medizinischen Kleintierklinik wegen epileptiformer Krampfanfälle, Petechien und Ekchymosen. Bei der weiteren diagnostischen Abklärung wurde die Problemliste erweitert auf eine hgr. Thrombozytopenie, ein Herzgeräusch Grad 4/6 und eine intrathorakale, präkardiale Masse mit einer Länge von ca. 5,5 cm und einer Höhe von ca. 4 cm (anhand der Röntgenbilder bemessen). Nach Punktion der intrathorakalen Masse lautete der Befund: Verdacht auf ein Karzinom mit Nekrose und Entzündung.

In der Humanmedizin stellen Lungentumoren die häufigste tumorbedingte Todesursache dar. In der Tiermedizin dagegen ist ein pulmonärer Primärtumor eher selten mit einer Inzidenz von weniger als 1% (BRODEY and CRAIG, 1965; D`COSTA 2012). Histopathologisch liegt in der Humanmedizin in ca. 80% der Fälle das nicht kleinzellige Bronchialzellkarzinom vor (non small cell lung cancer, „NSCLC“) vor, in der Tiermedizin dagegen in über 70% ein Adenokarzinom (OGILVIE et al., 1989). Die Prognose und damit auch die Therapiewahl hängen insbesondere von der Tumorausbreitung und der ggf. schon stattgefundenen Metastasierung ab. Je nachdem wie sich der Tumor darstellt und ob eine Metastasierung in lokoregionale Lymphknoten oder periphere Organe bereits stattgefunden hat, wird zwischen einer chirurgische Entfernung des Primärtumors, einer primären kurativen Strahlentherapie oder einer zusätzlichen postoperativen Bestrahlung entschieden. Demnach spielt die [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in der Humanmedizin im präoperativen Staging eine entscheidende Rolle. Sie dient zur Abklärung der Dignität von Lungenherden und erhöht im Vergleich zu einer alleinigen CT-Untersuchung die Genauigkeit des Lymphknoten- und Fernmetastasenstagings signifikant mit einer Sensitivität von 90% und einer

Spezifität von 68% (GÄRTNER et al., 2015; MATTES et al., 2015).

Ziel war es, mithilfe der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT dem Patienten mit dem primären Lungentumor ein optimales Staging zu ermöglichen, welches in Anlehnung an die Humanmedizin mit einer [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung gegeben war. Mithilfe dieser Untersuchung konnte ein Rundherd im Kaudallappen der Lunge dargestellt werden, der zusätzlich eine [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung aufwies. Da somit anzunehmen war, dass eine Metastasierung bereits stattgefunden hatte, wurde von der invasiven therapeutischen Maßnahme einer Thorakotomie und Lobektomie abgesehen. Vergleichbar mit der Humanmedizin korreliert auch in der Veterinärmedizin der histologische Differenzierungsgrad mit der Überlebenszeit (MCNIEL et al., 1997). Eine nichtinvasive Biopsieentnahme zur histologischen Gradeinteilung war an dieser Lokalisation nicht möglich. So wurde aufgrund der erhobenen [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Befunde aufgrund der schlechten Prognose auf jede weitere Therapie verzichtet, auch wenn die Therapie der Wahl bei Früherkennung von primären Lungentumoren die chirurgische Resektion ist (MEHLHAFF and MOONEY; 1985; MC NIEL et al., 1997).

#### **4.2.5. Sertolizelltumor**

Der Patient Nummer 6 wurde vorstellig mit einem bereits resezierten Sertolizelltumor. Vorberichtlich wurde dieser Hund bereits in jungen Jahren kastriert, zeigte jedoch ca. sechs Monate vor dem [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Scan eine Umfangsvermehrung im Inguinalbereich. Nach chirurgischer Entfernung dieser Umfangsvermehrung beim Haustierarzt stellte sich heraus, dass es sich um einen Sertolizelltumor und damit um einen abdominal verbliebenen Hoden handelte.

Bei Hodentumoren existieren drei verschiedene Ursprungsgebiete. Beim Seminom entstammen die Tumoren aus den spermatogenen Zellen der seminiferinösen Tubuli, den Keimzellen der Hoden. Diese, sowie die Sertolizelltumoren, Stromatumoren des Samenstrangs, sind prädisponiert bei Kryptorchiden (REIF and BRODEY, 1969; HAYES and PENDERGRASS, 1976). In beiden Fällen beträgt die regionale sowie periphere Metastasierung unter 15% (BRODEY and MARTIN, 1958; DOW, 1962; LIPOWITZ et al., 1973; DHALIWAL et al., 1999). Die klinische Besonderheit beim Sertolizelltumor ist die sekundäre Feminisierung der männlichen Patienten in über 50% aufgrund des hormonell aktiven Tumorgewebes

(LIPOWITZ et al., 1973; PETERS et al., 2000). Typische klinische Symptome des Hyperöstrogenismus können zum einen Fell- und Hautveränderungen sein (LIPOWITZ et al., 1973; QUARTUCCIO et al., 2011), zum anderen eine irreversible Knochenmarkssuppression (SHERDING et al., 1981; MISCHKE et al., 2002).

Der Grund für die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT bei diesem Patienten war der Verdacht auf eine bereits bestehende Metastasierung anhand des histopathologischen Befundes. Darin wurde bereits der Einbruch tumoröser Zellen in das umliegende Gefäßsystem beschrieben. Die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT wurde zum Nachweis und zur Lokalisierung von etwaigen Metastasen oder post OP zurückgebliebenem Tumorgewebe durchgeführt.

In der Humanmedizin ist die Anwendung der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT als diagnostische Methode bei testikulären Tumoren nicht unbekannt. Der Unterschied zur Tiermedizin besteht darin, dass beim Menschen Sertolizelltumoren eher selten auftreten und daher auch nur wenige Berichte über die erfolgreiche Anwendung einer PET/CT bei dieser Tumorart vorliegen (DE GIORGI et al., 2005; DE WIT et al., 2008; SPERMON et al., 2002). Ein Fallbericht existiert mit einem Sertoli-Leydigzelltumor bei einer Dame, bei der mithilfe der PET/CT Metastasen dargestellt werden konnten (OZULKER et al., 2010). Da sich der Hund bereits als Tumormodell bei anderen testikulären Tumoren als geeignet erwiesen hat (KIM et al., 2010), lässt sich annehmen, dass auch beim Hund ein Sertolizelltumor [ $^{18}\text{F}$ ]FDG anreichert.

Bei Patient Nummer 6 zeigte sich zudem eine flächenhafte subkutane [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung entlang des gesamten Brust-, Bauchraums. Zum Zeitpunkt der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT zeigten sich noch keinerlei Veränderungen des Fellkleides, lediglich chronischer Juckreiz in diesem Bereich, was zunächst als paraneoplastisches Syndrom des Sertolizelltumors gedeutet wurde. Im Laufe der folgenden Wochen zeigte sich ein progressiver Fellverlust. Nach einer Biopsieentnahme stellte sich ein telogenes Effluvium heraus. Dieser Befund wurde erstmals mittels [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT dargestellt, weshalb hierfür noch keinerlei Berichte existieren.

#### **4.2.6. GIST**

Patient Nummer 7 mit einem bereits resezierten Gastrointestinalen Stromatumor war zum Zeitpunkt der Studienaufnahme bereits sechs Monate in medikamentöser Behandlung mit Palladia® (Toceranib).

In der Humanmedizin hat sich die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT, als nicht-invasive Bildgebungsmethodik, beim Therapiemanagement eines GIST als sehr nützlich herausgestellt. Ein GIST entsteht aus der Proliferation von Cajal-Zellen des Gastrointestinaltrakts und wird in vier unterschiedliche Malignitätskategorien eingestuft (sehr gering, gering, intermediär und hoch) je nach Größe und Mitoseindex des Tumors. Mit anderen, rein anatomischen bildgebenden Techniken wie CT, MRT oder Endosonographie ist es sehr schwierig einen GIST von anderem Tumorgewebe zu unterscheiden. Die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT ermöglicht durch ihre Bildgebung auf molekularer Ebene eine zusätzliche Aussage über die Biologie des Tumors. Mithilfe des SUV kann somit präoperativ eine Aussage über das Malignitätspotential des Tumors getroffen werden mit einer Sensitivität und Spezifität von 85,7% und 94,7% (FLETCHER et al., 2002; PARK et al., 2011; TUKOMOTO et al., 2014).

Es wäre folglich zu überlegen, ob diese Art der präoperativen Diagnostik in der Tiermedizin bzgl. einer Aussage über das Malignitätspotential des Tumors einen vergleichbaren Nutzen mit sich bringt. So könnte mithilfe der verbesserten Darstellung die Größe des Primärtumors und somit eine Entfernung im Gesunden vermehrt, sowie die Überlegung einer anschließenden Chemotherapie erleichtert werden. Auch ist die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT für eine regelmäßige Nachkontrolle zur frühzeitigen Rezidiverkennung von Vorteil (BERTAGNA et al., 2010), wie im Falle des Patienten Nummer 7, und könnte durch eine rechtzeitige erneute OP oder (Wieder-) Aufnahme einer Chemotherapie die Lebenserwartung verlängern.

#### **4.3. Schlussfolgerung**

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT bei Hunden mit malignen Tumoren gut durchführbar ist und wertvolle Ergebnisse beim Primärstaging und Prognosebeurteilung, liefert.

Vor allem bei Lymphomen erwies sich das biologische Signal der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET

als besonders hilfreich zur Bestimmung der Dignität nicht vergrößerter Lymphknoten.

Aufgrund unserer vielversprechenden Ergebnisse sind nun weitere prospektive Studien zum Einsatz der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT in der veterinärmedizinischen Onkologie gerechtfertigt zur genaueren Einordnung ihrer Wertigkeit und zukünftiger Einsatzgebiete.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT Untersuchung stellt im Management onkologischer Patienten eine vielversprechende Methodik in der Tiermedizin dar. Die klinischen Symptome des Patienten und das biologische Verhalten des zugrundeliegenden Tumors müssen bei der Auswertung der Daten allerdings unumgänglich berücksichtigt werden, um die auftretenden Anreicherungen in einen korrekten Zusammenhang mit der Ursache bringen zu können. Um die Spezifität und Sensitivität einer PET/CT Untersuchung in der Veterinärmedizin evaluieren zu können, müssen weitere Studien bei ausgewählten Tumoren folgen, die sich für eine derartige Untersuchung mit anschließender Probenentnahme eignen. Wir konnten in unserer Pilotstudie zeigen, dass wir durch eine PET/CT Untersuchung bei den unterschiedlichsten Tumoren die Prognose besser einschätzen konnten. Ebenso erleichterte uns diese Untersuchung bei jedem Patienten die Erstellung eines optimal angepassten Therapieplans. Durch die bereits früher dargestellte [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Anreicherung in physiologischem sowie in pathologisch verändertem Gewebe bei Hunden, haben wir von vornherein sowie auch in Anlehnung an die Humanmedizin eine ähnliche [ $^{18}\text{F}$ ]FDG Verteilung in den einzelnen Tumoren erwartet. Um uns den Nutzen dieser Methodik in der Veterinärmedizin zu eigen zu machen, sollten wir durch weitere gezielte Studien die Durchführung einer PET/CT Untersuchung und die Anwendung radioaktiver Tracer in der Tiermedizin etablieren. Dadurch können wir nicht nur das Management onkologischer Patienten optimieren sondern erhalten dadurch evtl. auch neue Therapieansätze durch gleichzeitig therapeutisch wirksame Tracer, die in der Humanmedizin von großer Bedeutung sind



## VI. SUMMARY

In conclusion, it can be said that [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT imaging can be a very promising technique for managing oncology patients in veterinary medicine. However, the patient's clinical symptoms and the biological behavior of the underlying tumor must also be considered when interpreting the data in order to establish the proper correlation between the instances of increased uptake and their cause. Further studies on selected tumors that are suitable for this kind of examination and subsequent biopsy will be necessary in order to evaluate the specificity and sensitivity of PET/CT imaging in veterinary medicine. Our pilot study successfully demonstrated our ability to offer a more accurate prognosis for a wide variety of different tumors using PET/CT imaging. PET/CT imaging also made it easier for us to compile an optimally tailored treatment protocol for each patient. On the basis of existing evidence of increased [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in physiologically and pathologically modified tissue in canine patients, and also in accordance with human medicine, we anticipated a similar [ $^{18}\text{F}$ ]FDG distribution in the individual tumors. In order to appreciate the benefits of this technique in veterinary medicine, we should perform further targeted studies aimed at establishing the use of PET/CT imaging and radioactive tracers in this field of medicine. This will not only enable us to optimize the management of oncology patients but will potentially also provide us with new therapeutic approaches that also incorporate the therapeutically effective tracers that are so important in human medicine.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005; 23(9): 1147-57

Aguirre-Hernandez J, Milne BS, Queen C, O'Brien PC, Hoather T, Haugland S, Ferguson-Smith MA, Dobson JM, Sargan DR. Disruption of chromosome 11 in canine fibrosarcomas highlights an unusual variability of CDKN2B in dogs. *BMC Vet Res*. 2009; 5: 27

Bachelard HS, Clark AG, Thompson MF. Cerebral-cortex hexokinase. Elucidation of reaction mechanisms by substrate and dead-end inhibitor kinetic analysis. *Biochem J*. 1971; 123(5): 07-15

Bachelard HS, Daniel PM, Love ER, Pratt OE. The in vivo influx of glucose into the brain of the rat compared with the net cerebral uptake. *J Physiol*. 1972; 222(2): 149-150

Bachelard HS. Deoxyglucose and brain glycolysis. *Biochem J*. 1972; 27(5): 83

Ballegeer EA, Hollinger C, Kunst CM. Imaging Diagnosis – Multicentric lymphoma of granular lymphocytes imaged with FDG PET/CT in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54(1): 75-80

Bertagna F, Bosio G, Orlando E, Biasiotto G, Giubbini R. Role of F-18-FDG-PET/CT in restaging of patients affected by gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2010; 13(2): 76-80.

Bessell EM, Foster AB, Westwood JH. The use of deoxyfluoro-D-glucopyranoses

and related compounds in a study of yeast hexokinase specificity. *Biochem J.* 1972; 128(2): 199-204

Bessell EM, Thomas P. The deoxyfluoro-D-glucopyranose 6-phosphates and their effect on yeast glucose phosphate isomerase. *Biochem J.* 1973; 131(1): 77-82

Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41(8): 1369-79

Boothman DA, Davis TW, Sahijidak WM. Enhanced Expression of thymidine kinase in human cells following ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(2): 391-8

Bonnett BN, Egenvall A, Hedhammar A, Olson P. Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. *Acta Vet Scand* 2005; 46(3): 105-20

Breen M, Modiano JF. Evolutionarily conserved cytogenetic changes in hematological malignancies of dogs and humans--man and his best friend share more than companionship. *Chromosome Res.* 2008; 16(1): 145-154

Brodey RS, Craig PH. Primary pulmonary neoplasms in the dog: a review of 29 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1965; 147(12): 1628-43

Brodey RS, Martin JE. Sertoli cell neoplasms in the dog; the clinicopathological and endocrinological findings in thirtyseven dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1958; 133(5): 249-57

Bronson RT. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am J Vet Res* 1982; 43(11): 2057-9

Browning ZS, Wilkes AA; Mackenzie DS, Patterson RM, Lenox MW. Using PET/CT imaging to characterize 18 F-fluorodeoxyglucose utilization in fish. *J Fish Dis* 2013; 36(11): 911-9

Bukowski JA, Wartenberg D, Goldschmidt M. Environmental causes for sinonasal cancers in pet dogs, and their usefulness as sentinels of indoor cancer risk. *Journal of toxicology and environmental health. Part A* 1998; 54(7): 579-591

Burnham CA, Aronow S, Brownell GL. A hybrid positron scanner. *Phys. Med. Biol.* 1970, 15(3): 517-28

Bybel B, Brunken RC, Shah SN, Wu G, Turbiner E, Neumann DR. PET and PET/CT imaging: what clinicians need to know. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(12): 1075-1087

Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J, Nutt R, Meltzer CC, Villemagne V, Townsend DW. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* 2000; 25(11): 905-10

Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 4th ed China: Saunders; 2012: 43-61

Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med*. 2004; 34(2): 122-33

Crane RK, Sols A. The non-competitive inhibition of brain hexokinase by glucose-

6-phosphate and related compounds. *J Biol Chem.* 1954; 210(2): 597-606.

De Giorgi U, Pupi A, Fiorentini G, Rosti G, Marangolo M. FDG-PET in the management of germ cell tumor. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 4:iv90-94

De Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, Franzius C, Kliesch S, Schlemmer M, Tatsch K, Heicappell R, Geworski L, Amthauer H, Dohmen BM, Schirrmeyer H, Cremerius U, Bokemeyer C, Bares R. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol.* 2008; 19(9): 1619-23.

D'Costa S, Yoon BI, Kim DY, Motsinger-Reif AA, Williams M, Kim Y. Morphologic and molecular analysis of 39 spontaneous feline pulmonary carcinomas. *Vet Pathol.* 2012; 49(6): 971-8

Dhaliwal RS, Kitchell BE, Knight BL, Schmidt BR. Treatment of aggressive testicular tumors in four dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999; 35(4): 311-8

Dow C. Testicular tumours in dog. *J Comp Pathol.* 1962; 72: 247-65

Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A Consensus Approach. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 459-65.

Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, Coleman RE, Lowe VJ, Marn C, Segall G, Thet LA, Lee K; VA SNAP Cooperative Studies Group. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2008 Feb; 49(2): 179-85.

Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508

Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med.* 2002; 32(1): 6-12

Galibert F, Andre C, Cheron A, Chuat JC, Hitte C, Jiang Z, Jouquand S, Priat C, Renier C, and Vignaux F. The importance of the canine model in medical genetics. *Bull Acad Natl Med.* 1998; 182(4): 811-821

Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS, Ido T, MacGregor RR, Som P, Wan CN, Wolf AP, Kuhl DE, Reivich M. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med.* 1977; 18(10): 990-6

Gärtner FC, Buermann J, Skowasch D, Biersack HJ, Essler M. The role of PET in lung cancer staging. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015; 140(9): 679-83

Gordon, IK, Khanna, C. Modeling opportunities in comparative oncology for drug development. *ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources* 2010; 51(3): 214-220

Grierson JR, Shields AF. Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[(18F)]fluorothymidine: [(18F)]FLT for imaging of cellular proliferation in vivo. *Nucl Med Biol.* 2000; 27(2): 143-56

Hayes HM Jr, Pendergrass TW. Canine testicular tumors: epidemiologic features of 410 dogs. *Int J Cancer* 1976; 18(4): 482-7

Hayes HM Jr, Fraumeni, JF Jr. Epidemiological features of canine renal neoplasms. *Cancer research* 1977; 37(8 pt 1): 2553-2556

Hevesy G. LIII. The Absorption and translocation of lead by plants. A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants. *Biochem J* 1923; 17(4-5): 439-45

Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, Li S, Pan Z, Thamm DH, Miller RA, Buggy JJ. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(29): 13075-13080

Ishizu K, Sadato N, Yonekura Y, Nishizawa S, Magata Y, Tamaki N, Tsuchida T, Okazawa H, Tanaka F, Miyatake S. Enhanced detection of brain tumors by [18F]fluorodeoxyglucose PET with glucose loading. *J. Comput. Assist Tomogr*. 1994; 18(1): 12-15

Jones MP, Morandi F, Wall JS, Long MJ, Stuckey AC, LeBlanc AK. Distribution of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose in the coelom of healthy bald eagles (*Haliaeetus leucocephalus*). *AJVR* 2013; 74(3):426-432

Kang BT, Park C, Yoo JH, Gu SH, Jang DP, Kim YB, Woo EJ, Kim DY, Cho ZH, Park HM. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of primary intracranial histiocytic sarcoma in a dog. *J Vet Med Sci* 2009; 71(10): 1397-1401

Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. Radiographics 2004; 24(2): 523-543

Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? J. Nucl. Med 1995; 36(10): 1836-1839

Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: Body surface area correction is preferable to body weight correction. J. Nucl. Med. 1994; 35(1): 164-167

Kim JH, Yu CH, Yhee JY, Im KS, Kim NH, Sur JH. Canine classical seminoma: a specific malignant type with human classifications is highly correlated with tumor angiogenesis. BMC Cancer 2010; 10: 243

Kirkness EF, Bafna V, Halpern AL, Levy S, Remington K, Rusch DB, Delcher AL, Pop M, Wang W, Fraser CM, Venter JC. The dog genome: survey sequencing and comparative analysis. Science 2003; 301(5641): 1898-903

Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VE, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW. Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. Clin Positron Imaging 2000; 3(6): 223-230

Kluetz PG, Villemagne VE, Meltzer CC, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW. 20. The Case for PET/CT. Experience at the University of Pittsburg. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 174

Krause BJ, Buck AK, Schwaiger M. Nuklearmedizinische Onkologie. 1st ed Bobingen: Kessler Druck und Medien; 2007: 17-141



Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. Nuklearmedizin. 4th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2008: 14-95

Langen P, Etzold G, Hintsche R, Kowollik G. 3'-Deoxy-3'-fluorothymidine, a new selective inhibitor of DNA-synthesis. *Acta Biol Med Ger.* 1969; 23(6): 759-66

Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, Felinendegen LE. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J. Nucl. Med.* 1993; 34(3): 355-359

LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37(6): 1059-77

LeBlanc AK, Jakoby B, Townsend DW, Daniel GB. Thoracic and abdominal organ uptake of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (18FDG) with positron emission tomography/ computed tomography in the normal dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2008; 49(2): 182-8

LeBlanc AK, Peremans K. PET and SPECT imaging in veterinary medicine. *Semin Nucl Med* 2014; 44(1): 47-56

Lee AR, Lee MS, Jung IS, Kim DY, Nham SS, Chung HW, Eom K. Imaging diagnosis – FDG-PET/CT of a canine splenic plasma cell tumor. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51(2): 145-147

Lin TY, Zhang H, Wang S, Xie L, Li B, Rodriguez CO Jr, de Vere White R, Pan CX. Targeting canine bladder transitional cell carcinoma with a human bladder cancer-specific ligand. *Molecular cancer* 2010; 27: 10(1)

Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergmann J, Routsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer—A PET study; J. Nucl. Med. 1993; 34(1): 1-6

Lipowitz AJ, Schwartz A, Wilson GP, Ebert JW. Testicular neoplasms and concomitant clinical changes in the dog. J Am Vet Med Assoc. 1973; 163(12): 1364-8

Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne VV. 7. Survey of results of whole body imaging using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 161

Mattes MD, Moshchinski AB, Ahsanuddin S, Rizk NP, Forster A, Wu AJ, Ashamalla A, Weber WA, Rimner A. Ratio of Lymph Node to Primary Tumor SUV on PET/CT Accurately Predicts Nodal Malignancy in Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2015; pii: S1525-7304(15)00163-1.

McCall KC, Cheng SC, Huang Y, Kohl NE, Tupper T, Van den Abbeele AD, Zukotynski KA, Sweeney CJ. [(18)F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography of LAPC4-CR Castration-Resistant Prostate Cancer Xenograft Model in Soft Tissue Compartments. Transl Oncol 2015; 8(3): 147-53

Mehlhaff CI, Mooney S. Primary pulmonary neoplasia in the dog and cat. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1985; 15(5): 1061-7

Mohnike W, Hör G, Schelbert H. PET/CT Atlas; Interdisziplinäre onkologische neurologische und kardiologische PET/CT Diagnostik. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006: 8-32

Mueller F, Fuchs B, Kaser-Hotz B. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. *Anticancer Res.* 2007; 27(1A): 155-164

Munch-Petersen B, Cloos L, Jensen HK, Tyrsted G. Human thymidin kinase 1. Regulation in normal and malignant cells. *Adv Enzyme Regul* 1995; 35: 69-89

Nemoto Y, Maruo T, Sato T, Deguchi T, Ito T, Sugiyama H, Ishikawa T, Madarame H, Watanabe T, Shida T, Sahara H. Identification of cancer stem cells derived from a canine lung adenocarcinoma cell line. *Vet Pathol.* 2011; 48(5): 1029-1034

Nutt R. 1999 ICP Distinguished Scientist Award. The history of positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(1): 11-26

O'Brien SJ, Murphy WJ. Genomic`s. A dog`s breakfast? *Science.* 2003; 301(5641): 1854-5

O'Neill CJ, Oucharek J, Learoyd D, Sidhu SB. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist.* 2010; 15(2): 146-56

Ostrander EA, Galibert F, Patterson DF. Canine genetics comes of age. *Trends Genet.* 2000; 16(3): 117-24

Ostrander EA, Wayne RK. The Canine genome. *Genome Res.* 2005; 15(12): 1706-16

Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid-Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015;

112(26): 452-8

Patterson DF. Companion animal medicine in the age of medical genetics. *J Vet Intern Med.* 2000; 14(1): 1-9

Pawlak A, Obminska-Mrukowicz B, Rapak, A. [The dog as a model for comparative studies of lymphoma and leukemia in humans]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013; 67: 471-480

Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of Annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. In: *J Nucl Med.* 1975; 16(3): 210–224

Quartuccio M., Marino G., Garufi G., Cristarella S., Zanghì A. Sertoli cell tumors associated with feminizing syndrome and spermatic cord torsion in two cryptorchid dogs. *J Vet Sci.* 2012; 13(2): 207-9.

Randall E, Loeber S, Kraft S. Physiologic variants, benign processes and artifacts from 106 canine and feline FDG-PET/computed tomography scans. *Vet Radiol Ultrasound* 2014; 55(2): 213-26

Reif JS, Brodey RS. The Relationship between cryptorchidism and canine testicular neoplasia. *J Am Vet Med Assoc.* 1969; 155(12): 2005-10

Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res.* 1979; 44(1): 127-37

Sadato N, Tsuchida T, Nakaumra S, Waki A, Uematsu H, Takahasi N, Hayashi N, Yonekura Y, Ishii Y. Non-invasive estimation of the net influx constant using the standardized uptake value for quantification of FDG uptake of tumours. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25(6): 559-564

Sargan DR, Milne BS, Hernandez JA, O'Brien PC, Ferguson-Smith MA, Hoather T, Dobson JM. Chromosome rearrangements in canine fibrosarcomas. *J Hered.* 2005; 96(7): 766-773

Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin; Basiswissen und klinische Anwendung.* 7th ed. Stuttgart: Schattauer; 2013: 8-22

Shafiee R, Javanbakht J, Atyabi N, Kheradmand P, Kheradmand D, Bahrami A, Daraei H, Khadivar F. Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an Clinico-Cytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine. *Cancer Cell Int.* 2013; 13: 79

Sherding RG., Wilson GP. 3rd., Kociba GJ. Bone marrow hypoplasia in eight dogs with Sertoli cell tumor. *J Am Vet Med Assoc.* 1981; 178(5): 497-501

Sherley JL, Kelly TJ. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. *J Biol Chem* 1988; 263(17): 8350-8

Shibata K, Fukamachi K, Tsuji A, Saga T, Futakuchi M, Nagino M, Tsuda H, Suzui M. In vivo <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging of pancreatic tumors in an transgenic rat model carrying the human KRASG12V oncogene. *Oncol Lett* 2015; 9(5): 2112-2118

Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, Obradovich JE, Muzik O, Mangner TJ. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med.* 1998; 4(11): 1334-6

Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics.* 1999; 19(1): 61-77

Simpson RM, Bastian BC, Michael HT, Webster JD, Prasad ML, Conway CM, Prieto VM, Gary JM, Goldschmidt MH, Esplin DG, Smedley RC, Piris A, Meuten DJ, Kiupel M, Lee CC, Ward JM, Dwyer JE, Davis BJ, Anver MR, Molinolo AA, Hoover SB, Rodriguez-Canales J, Hewitt SM. Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014; 27(1): 37-47

Song SH, Park NW, Eom KD. Positron emission tomography/computed tomography imaging features of renal cell carcinoma and pulmonary metastases in a dog. *Can Vet J* 2014; 55(5): 466-70

Sung-Cheng Huang H. Anatomy of SUV. *Nucl. Med. Biol.* 2000; 27(7): 643-646

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1977; 28(5): 897-916

Sols A, Crane RK. Substrate specificity of brain hexokinase. *J Biol Chem.* 1954; 210(2): 581-95

Souza MJ, Wall JS, Stuckey A, Daniel GB. Static and dynamic (18) FDG-PET in

normal hispaniolan Amazon parrots (*Amazon ventralis*). *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52(3): 340-344

Spermon JR., De Geus-Oei LF., Kiemeny LA., Witjes JA., Oyen WJ. The role of 18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and restaging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int.* 2002; 89(6): 549-56

Spugnini EP, Baldi A, Vincenzi B, Bongiorno F, Bellelli C, Citro G, Porrello A. Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59(3): 375-381

Stein R. Balkman C, Chen S, Rassnick K, McEntee M, Page R, Goldenberg DM. Evaluation of anti-human leukocyte antigen-DR monoclonal antibody therapy in spontaneous canine lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(2): 273-284

Tatsumi M, Nakamoto Y, Traughber B, Marshall LT, Geschwind JF, Wahl RL. Initial experience in small animal tumor imaging with an clinical positron emission tomography/computed tomography scanner using 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer Res* 2003; 63(19): 6252-7

Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). In: *Radiology* 1975; 114(1): 89–98

Thomas JW, Touchman JW, Blakesley RW, Bouffard GG, Beckstrom-Sternberg SM, Margulies EH, Blanchette M, Siepel AC, Thomas PJ, McDowell JC, Maskeri B, Hansen NF, Schwartz MS, Weber RJ, Kent WJ, Karolchik D, Bruen TC, Bevan R, Cutler DJ, Schwartz S, Elnitski L, Idol JR, Prasad AB, Lee-Lin SQ, Maduro VV,

Summers TJ, Portnoy ME, Dietrich NL, Akhter N, Ayele K, Benjamin B, Cariaga K, Brinkley CP, Brooks SY, Granite S, Guan X, Gupta J, Haghighi P, Ho SL, Huang MC, Karlins E, Laric PL, Legaspi R, Lim MJ, Maduro QL, Masiello CA, Mastrian SD, McCloskey JC, Pearson R, Stantripop S, Tionson EE, Tran JT, Tsurgeon C, Vogt JL, Walker MA, Wetherby KD, Wiggins LS, Young AC, Zhang LH, Osoegawa K, Zhu B, Zhao B, Shu CL, De Jong PJ, Lawrence CE, Smit AF, Chakravarti A, Haussler D, Green P, Miller W, Green ED. Comparative analyses of multi-species sequences from targeted genomic regions. *Nature* 2003; 424(14): 788-793

Tokumoto N, Tanabe K, Misumi T, Fujikuni N, Suzuki T, Ohdan H. The usefulness of preoperative 18FDG positron-emission tomography and computed tomography for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *Dig Surg.* 2014; 31(2): 79-86

Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004; 45 Suppl 1: 4S-14S

Uva P, Aurisicchio L, Watters J, Loboda A, Kulkarni A, Castle J, Palombo F, Viti V, Mesiti G, Zappulli V, Marconato L, Abramo F, Ciliberto G, Lahm A, La Monica N, de Rinaldis E. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. *BMC Genomics* 2009; 10: 135

berg 2nd ed. Singapore: Springer; 2003: 4-41

Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol.* 2010; 73(3): 461-9

Wayne RK, Ostrander EA. Origin, genetic diversity, and genome structure of the domestic dog. *Bioessays* 1999; 21(3): 247-57



Weber G, Shiotani T, Kizaki H, Tzeng D, Williams JC, Gladstone N. Biochemical strategy of the genome as expressed in regulation of pyrimidine metabolism. *Adv Enzym Regul* 1977; 16: 3-19

Wick AN, Drury DR, Nakada HI, Wolfe JB. Localization of the primary metabolic block produced by 2-deoxyglucose. *J Biol Chem.* 1957; 224(2): 963-9

Winkler C. Radioactive iodine in diagnosis and therapy of thyroid diseases. *Strahlentherapie.* 1951; 85(1): 126-42.

Withrow SJ, Vail DM, Page RL. Withrow and McEwan`s small animal clinical oncology, 5th ed. St. Louis: Saunders; 2013: XV

Woodward GE, Hudson MT. The effect of 2-desoxy-D-glucose on glycolysis and respiration of tumor and normal tissues. *Cancer Res.* 1954; 14(8): 599-605

Wu LY, Johnson JM, Simmons JK, Mendes DE, Geruntho JJ, Liu T, Dirksen WP, Rosol TJ, Davis WC, Berkman CE. Biochemical characterization of prostate-specific membrane antigen from canine prostate carcinoma cells. *Prostate* 2014; 74(5): 451-7

Wypij, JM. A naturally occurring feline model of head and neck squamous cell carcinoma. *Pathology Res Int.* 2013; 2013: 502197

Zasadny K, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose; Variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993; 189(3): 847-850

## **VIII. ANHANG**

### **Patienteneinwilligung**

---

## Informierte Einwilligung zur PET/CT oder PET/MR Untersuchung

---

### Sehr geehrte(r) Patientenbesitzer(in)

*Sie möchten Ihren Hund/Ihre Katze in einem PET/MR oder PET/CT untersuchen lassen. Die Untersuchung wird von Tierärzten unter Narkose durchgeführt. Bitte lesen Sie die nachfolgenden Informationen sorgfältig durch, der zuständige Tierarzt wird Ihnen zusätzlich alle Fragen beantworten, die Sie haben.*

### Was ist PET/MR oder PET/CT?

In der Medizin hat sich die Positronenemissionstomographie (PET) als Bildgebungsmethode seit 30 Jahren bewährt. Sie unterstützt den behandelnden Arzt in der Diagnosestellung, beim Bewerten des Tumorstadiums und beim Auffinden von Metastasen. Damit kann die Therapieplanung verbessert werden oder der Therapieerfolg überwacht werden und ggf. erneutes Tumorwachstum (Rezidiv) festgestellt werden. Häufig ermöglicht dieses Verfahren eine genaue Beurteilung von Krebserkrankungen erheblich früher als andere Verfahren.

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt, indem es die Verteilung einer schwach radioaktiv markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus sichtbar macht und damit biochemische und physiologische Funktionen abbildet.

Seit einiger Zeit gibt es verschiedene Kombinationsgeräte wie das PET/CT oder das PET/MR in manchen Kliniken, mit denen eine noch bessere Bildgebung als mit PET alleine möglich ist.

Die Kombination von PET mit Magnetresonanztomographie (MR) oder Computertomographie (CT) hilft, zusätzlich zur Funktion, auch die Anatomie gut darzustellen und damit z.B. einen Tumor noch besser untersuchen zu können.

### Ablauf der Untersuchung

Da für die Untersuchung im PET/CT oder PET/MR eine Narkose erforderlich ist, wird Ihr Tier vorher von den Tierärzten an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München zur Beurteilung der Narkosefähigkeit gründlich untersucht.

Die PET/CT- oder PET/MR-Untersuchung findet dann am Klinikum rechts der Isar, TU München, statt (s. Lageplan zum Patientenaufnahmeraum). Sie werden dort von Tierärzten in Empfang genommen.

Zur Vorbereitung auf die Untersuchung zu Hause geben Sie Ihrem Tier bitte **10-12 Std. vor der Untersuchung nichts mehr zu fressen** und räumen alles Futter weg, damit Ihr Tier nüchtern ist.

Den ausgemachten **Termin am .....** halten Sie bitte ein oder sagen ihn rechtzeitig

(spätestens 24 Std. vorher) unter folgender Tel.-Nr. .... ab.

Ihr Tier wird während der PET/MR- oder PET/CT-Untersuchung von den Tierärzten vor Ort betreut. Aus strahlenschutztechnischen Gründen können Sie bei der Untersuchung nicht selbst dabei sein.

Die Besprechung der Untersuchungsergebnisse erfolgt in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München.

### **Mögliche Nebenwirkungen, die sich theoretisch ergeben können**

Die Anästhesie wird den Bedürfnissen Ihres Tieres auf Basis der Voruntersuchungen möglichst individuell angepasst und sehr schonend durchgeführt. Nachdem ein Tier aber keine Maschine ist, können theoretisch Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen/allergische Reaktionen oder Unverträglichkeiten auf die Verabreichung von Narkosemitteln oder Radiopharmaka auftreten, die im schlimmsten Fall bis zum Versterben des Patienten führen können.

Teilen Sie deshalb bitten den Tierärzten alle Ihnen bekannten Erkrankungen, Allergien, Reaktionen auf etwaige frühere Narkosen, Medikamente, die Ihr Tier bekommt, o.ä. mit, um das Tier optimal versorgen zu können.

### **Besonderheiten bei der Verwendung von Radiopharmaka für die PET-Untersuchung**

Nach der Untersuchung befinden sich noch Radiopharmaka im Körper Ihres Tieres. Bis zum Abklingen der Wirkung der Radiopharmaka und der Anästhesie bleibt der Patient in Obhut der Tierärzte, danach können Sie Ihr Tier wieder in Empfang nehmen.

Während der ersten 12 Std. nach der Untersuchung sollte allerdings ein direkter Kontakt zwischen den Tieren und Säuglingen/Kleinkindern vermieden werden. Auch Schwangere oder stillende Frauen sollten während der ersten 12 Std. nach der Untersuchung keinen engen Kontakt mit dem Tier und mit dessen Ausscheidungen (Urin, Kot, Erbrochenes etc.) haben. Sorgen Sie bitte außerdem dafür, dass Ihr Tier nicht in Bereichen uriniert oder Kot absetzt, in denen Kinder spielen!

### **Kosten**

Die Kosten für die PET/MR- oder die PET/CT-Untersuchung inkl. der dafür notwendigen Anästhesie werden Ihnen nicht in Rechnung gestellt. Dafür werden die anonymisierten Untersuchungsergebnisse von der Universität München (LMU + TU) verwendet, um in einer tiermedizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht zu werden.

Alle weiteren Behandlungen vor oder nach dieser Untersuchung werden in Absprache mit Ihnen durchgeführt. Die Kosten dafür werden gemäß der aktuellen Gebührenordnung für Tierärzte (GOT)

---

in Rechnung gestellt und sind von Ihnen selbst zu tragen.

Sollte während der Untersuchung ein Notfall eintreten und Reanimationsmaßnahmen notwendig sein, werden diese selbstverständlich ohne vorherige Rücksprache mit Ihnen durchgeführt.

Es werden keine Kosten wie z. B. Anfahrtskosten erstattet.

**Einverständnis zur PET/MR- bzw. PET/CT-Untersuchung**

- Ich bin der Eigentümer des Hundes/der Katze (oder Vertretungsberechtigter des Eigentümers).
- Ich habe die oben stehenden schriftlichen Informationen gelesen und verstanden und ich hatte Gelegenheit, evtl. offene Fragen mit dem zuständigen Tierarzt zu klären.
- Mir ist bekannt, dass die Narkose und die Verabreichung von Radiopharmaka bei meinem Tier mit etwaigen Risiken wie unerwartete Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitsreaktionen behaftet sein können.

Name/Anschrift: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tiername		
Geburtsdatum/Alter		
Geschlecht	<input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> kastr.	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> kastr.
Tumorart		
Bes. Risiken		

- Ich wurde informiert, dass ich bei Problemen Kontakt aufnehmen kann mit Tierarzt: \_\_\_\_\_

Tel.: \_\_\_\_\_ E-Mail: \_\_\_\_\_

- Für Rückfragen der Tierärzte bin ich erreichbar unter:

Tel.: \_\_\_\_\_

Datum
Unterschrift (Eigentümer oder dessen Vertreter)
Name (Druckbuchstaben)

Datum
Unterschrift (Tierarzt)
Name (Druckbuchstaben)

--

--

**Erstellt in zwei identischen Kopien:**

☐ Kopie für den Eigentümer des Tieres

☐ Kopie für die Klinik

**Anlage 11 aus der Richtlinie „Strahlenschutz in der Tierheilkunde“****Formblatt für Tier-Begleitpersonen bei der Anwendung radioaktiver Stoffe  
in der Tierheilkunde“**

Medizinische Kleintierklinik der LMU München

*PET/CT- oder PET/MR-Untersuchung* in Zusammenarbeit mit dem Klinikum rechts der Isar der TU München

**Name des Tierarztes:**

**Tier:**

**Name der Tierbegleitperson:**

**Definition** *Im Sinne dieser Richtlinie sind Tierbegleitpersonen Personen, die außerhalb ihrer beruflichen Tätigkeiten freiwillig oder mit Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters Tiere betreuen, an denen in Ausübung der Tierheilkunde radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung angewendet werden.*

Bei Ihrem Tier ist eine nuklearmedizinische Untersuchung erforderlich. Bei dieser Anwendung wird dem Tier eine radioaktive Substanz injiziert.

Die beim Zerfall dieser Substanz aus dem Körper austretende Strahlung kann z.B. bei Untersuchungen mit einem entsprechenden Gerät (PET) dargestellt werden. Eine einzelne Aufnahme dauert meist einige Minuten. In dieser Zeit soll sich das Tier möglichst nicht bewegen. Um dieses Ziel zu erreichen und dadurch eine aussagekräftige Untersuchung zu ermöglichen, kann es erforderlich sein, das Tier zu sedieren oder in Kurznarkose zu versetzen.

Wenn die Anwendung beendet ist, strahlt die injizierte Substanz noch weiter, nimmt jedoch stetig ab. Um Sie nicht unnötig einer Strahlung auszusetzen, wird das Tier nach einer Anwendung so lange in geeigneten Räumen untergebracht, bis die Strahlung einen bestimmten Mindestwert unterschritten hat. Wenn Sie dann das Tier wieder in Empfang nehmen, ist die Reststrahlung so niedrig, dass sie im Vergleich zur natürlichen Umgebungsstrahlung als unbedenklich angesehen werden kann.

Bei bestimmten Anwendungen kann es sinnvoll sein, dass Sie während der Anwendung zugegen sind, um das Tier zu beruhigen. In diesem Fall tragen Sie zu Überwachungszwecken ein Dosimeter. Dadurch wird die Höhe der Dosis gemessen, der Sie während der Anwendung erhalten haben.



---

Durch Ihre Unterschrift bestätigen Sie, dass Sie die Ausführungen verstanden haben und Ihr Tier erst dann wieder mit nach Hause nehmen können, wenn der Strahlenschutzbeauftragte hierzu die Erlaubnis gegeben hat.

Schwangeren oder stillenden Tier-Betreuungspersonen und Personen unter 18 Jahren ist der Zutritt zu Kontrollbereichen verboten.

## IX. DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Johannes Hirschberger, für seine wissenschaftliche Unterstützung während der gesamten Zeit der Dissertation sowie für die lehrreichen Jahre in der klinischen Onkologie.

Weiterhin geht mein ganz persönlicher Dank an meine Betreuerin PD Dr. Christine Baumgartner, die mich sehr zuverlässig und vertrauenswürdig, auch über die Zeit der Dissertation hinweg, unterstützt und begleitet hat.

Natürlich möchte ich mich auch meinen Teamkollegen der Medizinischen Kleintierklinik bedanken, die die Doktorandenjahre in der Onkologie zu etwas ganz besonderem gemacht haben. Insbesondere möchte ich in diesem Rahmen meine Kollegin Nina Kreutzmann und unsere gemeinsame Zusammenarbeit an diesem Projekt erwähnen.

Weiter möchte ich mich bei dem gesamten Team der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikum Rechts der Isar, im speziellen Herrn Prof. Dr. Markus Schwaiger und Herrn Prof. Dr. Ambros Beer, bedanken, die dieses Projekt überhaupt erst möglich gemacht haben.

Besonders herzlichen Dank möchte ich meinen Freunden, insbesondere Verena und Sonja, für ihre Unterstützung und Geduld über all die Jahre hinweg aussprechen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, ganz speziell meiner Mama und meinem Papa, die mir immer zur Seite standen, mir Kraft gegeben und mich aufgebaut haben. Insbesondere für Eure selbstverständliche und liebevolle Betreuung meiner Hündin Isis möchte ich mich nochmal ganz speziell bedanken, sowie für die jahrelange finanzielle Unterstützung.

All diese besonderen Menschen haben dazu beigetragen, dass ich diese Dissertation schreiben und vollenden konnte, vielen Dank dafür!